

Aus der Medizinischen Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. med. R. DUESBERG

ÜBER DIE MÖGLICHKEIT MEDIKAMENTÖSER BEEINFLUSSUNG
DES HIRNKREISLAUFS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen

Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

1963

vorgelegt von

Spero Vozeolas

New York, U.S.A.

Mainz 1962

Aus der Medizinischen Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. med. R. DUESBERG

ÜBER DIE MÖGLICHKEIT MEDIKAMENTÖSER BEEINFLUSSUNG DES HIRNKREISLAUFS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Spero Vozeolas
New York, U.S.A.

Mainz 1962

Dekan: Professor Dr. med. H. Bredt

Referent: Privatdozent Dr. med. E. F. Gersmeyer

Korreferent: Professor Dr. med. R. Duesberg

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Februar 1963



INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

B. HAUPTTEIL

I. Vorbemerkungen

- 1.) Morphologische Grundlagen
 - a) Arterielle Versorgung
 - b) Venöser Abfluß
 - c) Endarterien des Gehirns
- 2.) Techniken - angiologischer Untersuchungen am Gehirn
 - a) Direkte Beobachtungen von intrakraniellen oder mit ihnen verbundenen Blutgefäßen
 - b) Thermoelektrische Techniken
 - c) Verschiedene Stromesstechniken
 - d) Perfusionstechniken
 - e) Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
 - f) Plethysmographische Methode
 - g) Quantitative Methode beim Menschen
Stickoxydul Methode
Tracer-Verdünnungsmethode
 - h) Techniken mit radioaktivem inerten Gas zur quantitativen Bestimmung des regionalen cerebralen Blutstroms
- 3.) Normalwerte und Alterseinwirkungen
- 4.) Der Hirnkreislauf bei Hypertonikern
- 5.) Der Hirnkreislauf bei cerebralen Gefäßkrankheiten

II. Regulation des Hirnkreislaufes

- 1.) Arteriovenöse Blutdruckdifferenz des Gehirns
- 2.) Cerebraler Gefäßwiderstand
 - a) Blutviskosität
 - b) Intrakranieller Druck
 - c) Größe und Tonus der cerebralen Gefäße
- 3.) Chemische Kontrolle
 - a) Kohlendioxyd
 - b) Sauerstoff
 - c) Säuren, Basen und Elektrolyte
- 4.) Vasomotorischer Einfluß und neurogene Kontrolle

III. Einfluß von Medikamenten auf den Hirnkreislauf

- 1.) Medikamente mit depressorischer Wirkung auf das Zentralnervensystem
 - a) Allgemeine Anaesthetica
 - b) Lokalanaesthetica
 - c) Betäubungsmittel (Narkotica)
 - d) Äthylalkohol
- 2.) Hormone
 - a) Schilddrüsenhormon
 - b) Insulin
 - c) ACTH und adrenocorticoide Steroide
 - d) Sexualhormone und verwandte Verbindungen
 - e) Hypophysenhinterlappenhormon
- 3.) Sympatholytica
 - a) Die natürlichen Secale-Alkaloide
 - b) Die dihydrierten Secale-Alkaloide
 - c) Imidazolderivate (Tolazolin und Phentolamin)
- 4.) Ganglienblocker
- 5.) Antihypertonische Mittel

3. ZUSAMMENFASSUNG

A. EINLEITUNG

Seit der ersten Beschreibung der Apoplexie durch Hippokrates widmeten viele Kliniker und Theoretiker in zahlreichen Arbeiten ihr Interesse der Erforschung des Hirnkreislaufes, und auch heute ist dieses Thema noch keineswegs abgeschlossen. Die cerebrovasculären Insulte zählen zu den häufigen Todes- und Invaliditätsursachen, und gerade deshalb sind sie das Ziel der diagnostischen, therapeutischen und wissenschaftlichen Untersuchungen.

Angesichts der großen Bedeutung der mit der heutzutage sehr erhöhten Lebenserwartung steigenden Morbidität an Hirngefäßerkrankungen erschien es lohnend, den Versuch einer literarischen Übersicht über medikamentöse Wirkungen auf den Hirnkreislauf zu unternehmen; dabei wurde insbesondere die jüngere anglo-amerikanische Literatur berücksichtigt.

Der Besprechung des Einflusses der verschiedenen Medikamente auf den Hirnkreislauf muß eine genaue Kenntnis der normalen Regulation der Hirndurchblutung zugrunde liegen, und so wurde im ersten Teil der vorliegenden Arbeit auch darauf besonderer Wert gelegt.

Zweifellos ist das Gehirn wohl eines der bedeutendsten Organe des menschlichen Körpers. In ihm liegen, geschützt durch den umgebenden Schädelknochen, die Zentren für die Atmung, den Kreislauf, die Sprache, die wichtigsten Sinne und die Bewegung. Von dort aus wird also der eigentliche Mensch, seine Art und Persönlichkeit bestimmt. Eine Schädigung in diesem Bereich ist deshalb besonders dramatisch, und es ist wichtig, daß der Arzt weiß, in welchem Umfang er nach genauer diagnostischer Analyse eine gezielte Therapie beginnen und dadurch dem erkrankten Menschen helfen kann.

B. HAUPTTEIL

I. Vorbemerkungen

Eine Besonderheit des cerebralen Kreislaufes ist, daß er in einem relativ starren Behälter, nämlich dem Schädel, vor sich geht. Die Spinal Duralröhre selbst ist etwas weniger fest, und da ihr Inhalt in Verbindung mit dem des Schädels steht, kann das Volumen des ganzen Systems tatsächlich geändert werden, aber nur relativ wenig und nur in dem Ausmaße, das bestimmt ist durch den Grad der Wölbung der Membran am Occipito-atlantoid-Gelenk und zwischen den Wirbeln. Da das Gehirn fast unzerdrückbar ist, folgt daraus, daß das gemeinsame Volumen des Gehirngewebes, des Liquor cerebrospinalis und des intrakraniellen Blutes beinahe konstant sein muß, und daß das Volumen jedes von diesen nur auf Kosten eines der beiden letzteren erhöht werden kann. Eine frühere Formulierung dieses Konzeptes ist bekannt als "Monro-Kellie Doktrin". Diese Hypothese besagt im wesentlichen, daß die Quantität des Blutes innerhalb des Schädels zu allen Zeiten in gesunden oder kranken Zuständen ungefähr konstant sein muß.

Offenbare Ausnahmen von dieser Verallgemeinerung sind der Schädel eines Kleinkindes vor der Vereinigung der Knochennähte und derjenige eines Erwachsenen mit einem Schädeldefekt. Es soll hervorgehoben werden, daß die "Monro-Kellie-Doktrin" sich auf die Quantität des Blutes und nicht auf den Blutdurchfluß bezieht (48).

Die Gefäße von anderen Organen (wie die der Niere, der Leber oder der Muskeln usw.) können sich stark erweitern und in gewissem Umfang das ganze Organ ausdehnen. Folglich kann eine größere Menge Blut durch diese Organe zu beliebiger Zeit festgehalten werden, und es ist möglich, daß eine größere Menge Blutes durch sie fließen

kann, ohne daß die Geschwindigkeit des Flusses durch die einzelnen Gefäße erhöht wird. Da die Menge des intrakraniellen Blutes nicht zu beliebiger Zeit sehr viel größer sein kann, ist eine größere Sauerstoffversorgung im Gehirn in großem Maße durch das Anwachsen der Schnelligkeit des Blutstromes durch die einzelnen Gefäße sichergestellt und weniger durch eine Vergrößerung der Gesamtkapazität des Vaskularbettes. Die Zeit des Cerebralkreislaufes (A. carotis zur Vena jugularis durch die Radium-Emanation Methode) ist ungefähr 3 Sekunden (11).

Im Gehirn des Menschen findet ein besonders aktiver Stoffwechsel statt. Dieser Stoffwechsel bezieht seine endgültige Energieversorgung vorwiegend von der aeroben Verbrennung der Glukose. Da wir nur einen kleinen Vorrat an Glukose und Sauerstoff haben, kann eine nur geringe Unterbrechung des cerebralen Kreislaufes eine schwere Störung der neurologischen und geistigen Funktionen herbeiführen. Zum Beispiel beträgt das Anhalten des Bewußtseins weniger als 10 Sekunden nach vollkommenem Aufhören des Kreislaufes durch das Gehirn. Diese Umstände erfordern einen weit ausgedehnten und beständigen cerebralen Kreislauf (48).

Die durchschnittliche Stromstärke des normalen Blutes durch das Gehirn eines Menschen in der Rückenlage beträgt ungefähr 54 ml/100 g Gehirn/min, oder ungefähr 750 ml pro Minute für das ganze Gehirn. Der entsprechende Sauerstoffverbrauch bei vollem Bewußtsein ist 3,3 ml pro 100 g Gehirngewebe oder 45 ml pro Minute für das ganze Gehirn. Also erhält normalerweise das Gehirn, das nur 2 % des Körpergewichts ausmacht, ungefähr 16 % des Herzminutenvolumens und konsumiert beinahe 20 % des Sauerstoffes, der vom gesamten Körper im Ruhe-Nüchtern-Zustand verbraucht wird.

Der Ernährungsbedarf wechselt in den verschiedenen cerebralen Bereichen und innerhalb desselben Bereiches bei verschiedener Tätigkeit (48).

1.) Morphologische Grundlagen

a) Arterielle Versorgung

Zum Gehirn führen beiderseits zwei Arterien, die an der Hirnbasis sich untereinander zu einem Gefäßring, *Circulus arteriosus cerebri* (WILLISII), verbinden. Während die Arterien von der Unterfläche des Gehirnes aus emporstreben, sammelt sich ein großer Teil der Venen oben an der Mantelkante, um in den *Sinus sagittalis superior* zu münden. Die Blutgefäße liegen in den Spalten und Furchen des Gehirns. Infolge der dichten Durchdringung mit Arterien erscheint das freigelegte Gehirn wie eine pulsierende Masse.

Den vorderen Zufluß stellt die *A. carotis interna* dar; sie versorgt im wesentlichen den vorderen Abschnitt des Gehirns, während die rückwärtigen Teile von der *A. vertebralis* erreicht werden.

Die beiden *Aa. vertebrales* wenden sich über den Atlas medianwärts, durchbrechen die *Dura* und *Arachnoidea* und vereinigen sich am kaudalen Brückenrand zur unpaaren *A. basialis*. Diese zieht in der Brückenfurche nach vorn und gibt mehrere Kleinhirnarterien ab, ferner die *A. cerebialis posterior*. Die letzte versorgt den Hinterhauptlappen, den basalen Teil des Schläfenlappens und das Mittelhirn. Durch eine *A. communicans posterior* verbindet sie sich mit der *A. carotis* und hilft damit, den Gefäßring zu bilden.

Die A. carotis interna durchbricht die Dura am Proc. alae parvae, indem sie eine scharfe Biegung nach rückwärts ausführt. Nach Abgabe der A. ophthalmica, die versteckt unter dem Sehnerven erfolgt, zerfällt sie in zwei große Endäste, die A. cereбрalis anterior und media. Die erste begibt sich zur Hemisphärenspalte und bildet an deren Eingang durch die kleine A. communicans anterior eine Querverbindung zur anderseitigen Arterie. Dadurch wird der Circulus arteriosus cerebri geschlossen. Von praktischer Bedeutung sind jene kleinen Äste der A. cereбрalis media, die durch die Area olfactoria (Substantia perforata ant.) eindringen und neben den Stammganglien die innere Kapsel versorgen. Der Kopf des Nucleus caudatus und der vordere Teil des Linsenkerns werden aus der A. cereбрalis anterior versorgt. Ein Zweig der A. lenticulo-striata, der auf der Außenfläche des Linsenkerns zur inneren Kapsel zieht, wird als "Arterie der Gehirnhämorrhagie" bezeichnet. Blutungen aus diesen Gefäßen (Hirnschlag) können die motorischen Bahnen der inneren Kapsel komprimieren und die Lähmung einer Körperhälfte bedingen (7); arteriosklerotische oder thrombotische Veränderungen haben den gleichen Effekt auf die Funktion.

Im allgemeinen versorgen die beiden Arteriae carotides internae die vorderen und mittleren Teile des Gehirns an beiden Seiten, während die Arteria basilaris, die gebildet wird durch die Vereinigung der zwei Arteriae vertebrales, den Hinterhauptlappen und die Gebilde innerhalb der Fossa posterior versorgt. Normalerweise findet nur ein geringer Blutaustausch zwischen der rechten und linken Hälfte des Gefäßringes (Circulus arteriosus cerebri) statt, wahrscheinlich, weil der Blutdruck der gleiche ist. In der Tat formen die miteinander verbundenen Arterien des

Gefäßbringes eine ungleiche Anastomose, so daß der Blutfluß des Gehirns, der einer einseitigen Carotisligatur folgt, ernstlich gestört werden kann, besonders bei älteren Patienten (48).

b) Venöser Abfluß

Das Blut fließt aus dem Gehirn durch die Hirnvenen zurück, die über die Oberfläche der Hemisphären verlaufen, und die über die kleinen zuleitenden Venen und Venolen das Blut aus dem Kapillarbett der Hirnsubstanz aufnehmen.

Die Hirnvenen leiten das Blut in die großen Sinus der Dura, Sinus superior, sagittalis inferior, cavernosus, rectus, usw., die zwischen der äußeren und inneren Schicht der Dura mater liegen. Die Sinus haben keine Klappen. Ihr dreieckiger Querschnitt und die Festigkeit der Durawandungen verleihen ihnen einen relativ guten Druckwiderstand. Das venöse Blut findet schließlich seinen Weg in die zwei Sinus transversi. Auf beiden Seiten geht der Sinus transversus am Foramen jugulare in die Vena jugularis interna über. Das venöse Netzwerk, das mit den Sinus der Dura in der Fossa cranialis posterior beginnt, bildet einen longitudinalen Plexus, der sich über die ganze Länge der Wirbelsäule erstreckt und an jedem Zwischenwirbelraum sich mit den Venen innerhalb des Thorax und Bauchraumes verbindet. Dieser Plexus bildet einen Weg, über den das Blut aus der Schädelhöhle zur oberen und unteren Vena cava zurückgebracht werden kann. Daß dieser zusätzliche Kanal beim Menschen von großer funktioneller Bedeutung ist, zeigt die Tatsache, daß beide Venae jugulares internae ohne ernste Folgen abgebunden werden können. Andere weniger wichtige Kanäle, über die das Blut aus dem Gehirn abfließen kann, sind die Venae emissariae des Schädels, die die

Sinus der Dura mit den Venen der Kopfhaut verbinden, und außerdem Anastomosen zwischen den Venen der Augenhöhle und denen des Plexus pterygoideus (11).

Das venöse Blut aus den beiden Hälften des Gehirns vermischt sich sehr stark. Schätzungsweise stammt ungefähr ein Drittel des Blutes in der Vena jugularis interna der einen Seite aus der gegenüberliegenden Hälfte des Gehirns. Der histologische Aufbau der Hirngefäße stimmt im großen und ganzen mit dem der Gefäße der übrigen Körperteile überein, obwohl geringe Unterschiede bestehen. Nach der Meinung mancher Autoren sollen die Arterien der Hirnsubstanz eine dünnere Muskelschicht besitzen als gleichgroße Arterien in anderen Körperabschnitten. Die elastischen Fasern sind in den Hirnarterien vielleicht zahlreicher als in den übrigen Gefäßen und sind anders angeordnet. Die Venen besitzen äußerst dünne Wände, die hauptsächlich aus Bindegewebe bestehen. Die Verzweigungen der Venen finden unter einem sehr viel stumpferen Winkel statt als die der Arterien (48).

c) Endarterien des Gehirns

Entsprechend der Theorie, daß Infarkte nur dort vorkommen, wo keine arteriellen Anastomosen bestehen, kam COHNHEIM im Jahre 1872 zu dem Schluß, daß die Hirngefäße Terminal- oder Endarterien sein müßten. Nach den Beobachtungen von PFEIFFER (zit. nach 48) und neuerdings von SCHARRER (zit. nach 48) gibt es keine Endarterien im menschlichen Gehirn. Überall hat die graue Substanz eine weitaus reichere und dichtere Gefäßversorgung als die weiße Substanz; dieser Befund entspricht der Tatsache, daß die graue Substanz einen höheren Stoffwechsel besitzt (48). Innerhalb der grauen Substanz variiert die Gefäßversorgung in den verschiedenen

Rindenschichten und in den verschiedenen subcorticalen Ganglien. Diese verschiedene Gefäßversorgung der einzelnen Hirnteile und die Besonderheiten in der Struktur und Anordnung der Kapillaren spielen vielleicht für die Lokalisation von Krankheiten in den verschiedenen Teilen des Nervensystems eine Rolle (48).

2.) Techniken

Die außerordentliche Kompliziertheit, welche die Anatomie des cerebralen Kreislaufes bietet, bildete ein großes Hindernis für die Entwicklung von Methoden, mit deren Hilfe man den Blutstrom im Gehirn untersuchen kann. Im Gegensatz zu solchen Organen, welche einen Stiel oder einen Hilus besitzen, durch welchen die größeren Blutgefäße verlaufen, sind die arteriellen und die venösen Kanäle des Gehirns außerordentlich verzweigt und verstreut. Jeder der größeren Gefäßstämme führt daher nur einen Bruchteil des gesamten cerebralen Blutstromes und versorgt gewöhnlich einen ziemlich gut abgegrenzten Teil des Gehirns. Die Anastomosen am Circulus Willisii rufen normalerweise keine Vermischung der Blutströme hervor, so daß das Blut aus jedem seiner zuführenden Äste ziemlich unvermischt einen bestimmten Hirnteil versorgt (55). Weiterhin gibt es ausgedehnte Verbindungen zwischen dem cerebralen und dem extrakranialen Kreislauf, besonders bei den gewöhnlichen Laboratoriumstieren wie Katze und Hund (5). Die größeren erreichbaren Hirngefäße, sowohl Arterien als auch Venen, führen daher Blut, welches nicht nur aus dem Gehirn, sondern auch bis zu einem gewissen Ausmaß aus extracerebralen Geweben stammt. Diese anatomischen Verhältnisse stellen für die Messung des cerebralen Blutstromes schwierige Hindernisse

dar. Die Strommessung in irgendeinem der größeren Hirngefäße mit Hilfe eines der zahlreichen Strommeßgeräte ist folgenden Einschränkungen unterworfen: 1) Der Blutstrom repräsentiert nur einen unbestimmten Teil des Gehirns: 2) im allgemeinen enthält er in einem größeren oder kleineren Ausmaß auch extracerebrales Blut. Hinzu kommt, daß Fehler aus Ungenauigkeiten entstehen, die vielen der Strommeßgeräten innewohnen (29). Vielleicht ist es durch radikale chirurgische Eingriffe möglich, den cerebralen Kreislauf vom extracerebralen zu isolieren und die gesamte arterielle Versorgung des Gehirns auf Hauptkanäle zu begrenzen, welche man für Perfusionen und/oder Strommeßtechniken benutzen kann.

Dies ist offenbar in ausreichendem Maße beim Affen durchgeführt worden (17). Bei der Katze und beim Hund sind die Anastomosen zwischen dem intrakranialen und dem extrakranialen Kreislauf so ausgedehnt und unzugänglich, daß derartige Prozeduren immer mit Vorbehalt aufgenommen werden müssen (55). Bei allen Tieren schließen die Anastomosen mit dem vertebrealen Venenplexus und auch anderen Strombahnen von vornherein die Möglichkeit aus, den cerebralen Blutstrom auf der venösen Seite zu messen, es sei denn in einem isolierten Kopf. Da man beim Menschen aus dem Bulbus superior der Vena jugularis interna repräsentatives und ziemlich reines venöses Blut aus dem Gehirn erhält, konnte man quantitative Meßmethoden für den cerebralen Blutstrom entwickeln, welche diese anatomischen Probleme bis zu einem Minimum verringern.

Von besonderer Bedeutung für die Wirkung von Medikamenten ist die eng begrenzte Aufteilung der Arterienäste des cerebralen Kreislaufes. Für die intravenöse Verabreichung bietet dieses kein Hindernis, denn die Konzentration des Medikamentes ist im gesamten arteriellen Blut einheitlich. Wenn man jedoch das

Medikament intraarteriell verabreicht, folgt seine Verteilung der Aufzweigung der injizierten Arterie. Man kann verschiedene Ergebnisse erhalten, je nachdem welche Arterie man benutzt und welches Gebiet des cerebralen Kreislaufes man beobachtet (63).

Trotz der Schwierigkeiten, welche die Anatomie bietet, hat man zahlreiche Methoden erfolgreich angewandt, um die Wirkung von Medikamenten auf den cerebralen Kreislauf zu studieren. Sie geben nicht alle über dasselbe Phänomen Auskunft. Einige zeigen wie die Hirngefäße auf Medikamente reagieren, andere zeigen Veränderungen in der Größe des Blutstromes; diese beiden Phänomene sind nicht unbedingt äquivalent. Auch sind die Informationen, welche die Methoden vermitteln, nicht in gleichem Maße zuverlässig. Im folgenden werden die charakteristischen Eigenschaften der wichtigeren Techniken besprochen.

a) Direkte Beobachtungen von intrakraniellen oder mit ihnen verbundenen Blutgefäßen.

Diese schließen sowohl die makroskopische, als auch die mikroskopische und die photographische Untersuchung über Veränderungen des Durchmessers der Pia- oder oberflächlichen Hirngefäße ein. Indem man im Schädeldach ein Fenster herstellt, kann man Beobachtungen unter physiologischeren Verhältnissen, einschließlich einem nicht anästhesierten Zustand, anstellen (65). Eine ähnliche Technik, welche man beim Menschen leichter anwenden kann, ist die einfache ophthalmoskopische Untersuchung der Gefäße der Retina, welche anatomische Ausläufer der Hirngefäße sind und vielfach genau wie diese reagieren (34). Diese Techniken geben eine qualitative Auskunft nur über das Verhalten der Hirngefäße und nicht über den cerebralen Blutstrom, welcher noch von anderen Faktoren abhängt. Außerdem ist die Beobachtung der oberflächlichen Hirn-

gefäße auf ziemlich große Gefäße beschränkt, deren Reaktionen sich in Bezug auf Richtung oder Ausmaß von denen unterscheiden können, welche die kleinen intracerebralen Arteriolen zeigen; letztere sind äußerst wichtig für die Regulierung des cerebralen Blutstromes (63).

b) Thermoelektrische Techniken

Thermoelektrische Methoden sind oft angewandt worden, um Veränderungen im cerebralen Blutstrom aufzuzeigen. Hierzu gehören verschiedene Typen Thermostromuhren, die in intakten Hirngefäßen Messungen zulassen, welche jedoch im allgemeinen selbst für qualitative Beobachtungen wenig zuverlässig sind (29).

"Thermocouples", die in den Blutstrom von sonst völlig intakten Blutgefäßen eingeführt werden, haben sich als bequemer und zufriedenstellender erwiesen. Zweierlei Typen sind angewendet worden, und zwar solche, welche mit Wärme, und solche, welche mit Kälte arbeiten. Durch den Blutstrom wird bei den ersteren das Thermocouple abgekühlt, bei den letzteren dagegen erwärmt; die Temperaturänderung, die den elektrischen Strom verändert, schwankt je nach Stärke des Blutstromes. Der "Thermoelectric flow recorder" nach GIBBS (zit. nach 63), in Form einer Subcutan-Nadel, ist für Untersuchungen der Vena jugularis interna beim Menschen angewandt worden. Die Vorteile der Thermocouple-Techniken sind folgende: Ihre Unkompliziertheit, ihre einfache Anwendbarkeit und die Möglichkeit, die Art und Weise der Blutstromschwankungen kontinuierlich zu verfolgen. Sie geben jedoch keine verlässlichen quantitativen Auskünfte (63).

c) Verschiedene Strommeßtechniken

Eine Anzahl von Instrumenten, welche serienweise mit einem Gefäßkanal verbunden werden, können mit ausreichender Genauigkeit die Stärke des Blutstromes durch dieses Gefäß messen (29). Eins von diesen, das "Bubble-flow"-Meßgerät, wurde von DUMKE u. SCHMIDT (17) angewandt; diese waren wahrscheinlich die ersten verlässlichen quantitativen Messungen des cerebralen Blutstromes. Im wesentlichen besteht es aus einem Glasrohr von bekanntem Querschnitt, welches, wenn man es zwischen die beiden Enden eines durchtrennten Blutgefäßes einsetzt, die Messung der Blutstromgeschwindigkeit mit Hilfe einer eingeschlossenen Luftblase ermöglicht. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird der Blutstrom berechnet. Die anatomischen Probleme wurden bewältigt, indem man das Instrument in eine einzige, isolierte, gemeinsame, zum Hirn führende Arterienbahn einschaltete und alle anderen in Frage kommenden arteriellen Kanäle und Anastomosen mit dem extracerebralen Kreislauf auf chirurgischem Wege verschloß. Die Experimente wurden bei Affen durchgeführt, bei welchen die Anastomosen nicht so zahlreich und unzugänglich sind wie bei den gewöhnlich benutzten Laboratoriumstieren. Die Werte für den cerebralen Blutstrom bei Ruhe, welche man bei diesen Untersuchungen erhalten hat, scheinen zuverlässig zu sein; es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß durch die größeren chirurgischen Eingriffe und durch die Anästhesie, die für eine solche Prozedur erforderlich sind, die normalen Reaktionen des Hirnkreislaufes beeinflusst werden können.

d) Perfusionstechniken

Künstliche Perfusion des Gehirns ist gelegentlich angewandt worden, um die Wirkungen von Medikamenten auf den Hirnkreislauf zu untersuchen. Der Vorteil solcher Techniken besteht darin, daß man die verschiedenen Faktoren, die für den Blutstrom eine Rolle spielen, kontrollieren kann, so daß die Wirkungen auf eine einzige Variante untersucht werden können. Zum Beispiel können störende Schwankungen des Blutdrucks durch Perfusion bei einem konstanten arteriellen Blutdruck vermieden werden. Andererseits ist ein sehr sorgfältiges chirurgisches Vorgehen nötig, um den cerebralen Kreislauf zu isolieren (63).

e) Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

Der Unterschied im Sauerstoffgehalt oder -sättigung zwischen arteriellem und cerebralem venösem Blut ist dem Sauerstoffverbrauch direkt proportional und dem Blutstrom des Gehirns umgekehrt proportional. Wenn der Sauerstoffwechsel des Gehirns konstant bleibt, muß ein Wechsel der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz notwendigerweise die Richtung und den Grad der Blutstromschwankung des Gehirns anzeigen. Eine weitere Forderung ist, daß das venöse Blut das gesamte Gehirn repräsentiert und nicht mit Blut aus extracerebralen Quellen vermischt ist. Solches Blut kann man beim Menschen leicht aus dem Bulbus superior der Vena jugularis interna erhalten, jedoch nur schwer bei den meisten Laboratoriumstieren (außer beim Affen), da ausgedehnte Verbindungen zwischen den beiden venösen Systemen bestehen. Unvermishtes Blut, welches nicht für bestimmte Gehirnteile repräsentativ ist, kann jedoch aus dem Sinus sagittalis, dem Confluens

sinuum und anderen intrakranialen venösen Blutleitern erhalten werden. Wenn der Stoffwechsel des Gehirns konstant bleibt, kann diese Methode wegen ihrer Einfachheit sehr gut, besonders beim Menschen, angewandt werden, um die Richtung und den Grad der Blutstromschwankung im Gehirn zu bestimmen (63).

f) Plethysmographische Methode

Da die normale cranio-vertebrale Höhle beim Erwachsenen im wesentlichen einen starren, nicht dehnbaren Behälter darstellt, welcher völlig mit inkompressiblem Material ausgefüllt ist, kann sich ein Teil des Inhaltes nur auf Kosten eines anderen ausdehnen. Hiervon ausgehend, hat FERRIS das Prinzip der venösen Okklusions-Plethysmographie für die Messung des intrakranialen Blutstromes beim Menschen angewandt (21). Man nahm an, daß der venöse Ausfluß aus dem Schädel unterbunden würde, wenn man eine Halsmanschette bis zu einem Druck von 60-80 mm Hg aufblies; und weiterhin setzte man voraus, daß die Menge des Liquors, der mit einer Nadel aus dem lumbalen Subarachnoidalraum entnommen wurde, der Menge des weiterströmenden arteriellen Blutflusses in die Schädelhöhle hinein entsprechen würde. Diese Methode vernachlässigt jedoch die zahlreichen Bahnen, welche außer der Vena jugularis interna das venöse Blut aus der Schädelhöhle ableiten. Blockierung des venösen Abflusses sowohl durch die Vena jugularis interna, als auch durch die extrakranialen Venen, ohne den arteriellen Zustrom zu unterbrechen, kann vielleicht ein Ausströmen des Blutes aus der starren Schädelhöhle in die leichter dehnbaren extrakranialen Gewebe hervorrufen. Weiterhin können Prozeduren oder Medikamente, die den extrakranialen, aber nicht den intrakranialen Blutstrom erhöhen, einen Rückstrom aus den

extrakraniellen Geweben zurück in die Schädelhöhle hervorrufen; dadurch würde der Liquor cerebrospinalis schneller verdrängt. Dies könnte zu dem falschen Schluß führen, daß der cerebrale Blutstrom beschleunigt worden sei. Der Ausfluß der cerebrospinalen Flüssigkeit kann deshalb nicht dem intrakraniellen arteriellen Blutstrom direkt proportional gesetzt werden. Die Werte für den cerebralen Blutstrom, welche man auf diese Weise erhalten hat, waren quantitativ zu niedrig, und man kann von dieser Methode keine zuverlässigen Ergebnisse über medikamentöse Wirkungen auf den Hirnkreislauf erwarten (21).

g) Quantitative Methoden beim Menschen,
Stickoxydul Methode

Seit ihrer Einführung von KETY u. SCHMIDT (18) ist die Stickstoffoxydul-Technik die Standardmethode für Untersuchungen des Hirnkreislaufes geworden. Ausgehend vom FICK'schen Prinzip wird Stickoxydul als eine leicht diffundierende, inerte "tracer"-Substanz der eingeatmeten Luft in niedrigen Konzentrationen beigemischt (63). Die Versuchsperson atmet eine niedrige, subanästhetische Konzentration von Stickoxydul ein, und die Gaskonzentration wird serienweise in Proben von arteriellem Blut und solchem aus der Vena jugularis interna bestimmt (48). Während der Einatmung dieses Gases für die Dauer von mindestens zehn Minuten werden zu verschiedenen Zeiten Proben von arteriellem und cerebralem venösem Blut entnommen. Ersteres wird aus der Arteria femoralis oder brachialis, letzteres beim Menschen aus dem Bulbus superior der Vena jugularis interna genommen. Aus diesen Proben wird während dieser zehn Minuten die integrierte arteriovenöse Konzentrationsdifferenz von Stickstoffoxydul bestimmt.

Wenn man die Menge des vom Gehirn während dieser Zeit aufgenommenen N_2O durch die gefundene Konzentrationsdifferenz dividiert, erhält man die Größe des cerebralen Blutstromes (63). Da die Initialkonzentration des Gases im Blut und im Gehirn null ist, kann die Menge des aufgenommenen Gases pro Einheit Gehirngewicht aus der Gasmenge in einer Volumeneinheit von venösem Blut aus der Jugularis bestimmt werden, wenn letzteres im Gleichgewicht mit der Konzentration im Gehirn ist (48). Da die Konzentration und nicht der Gehalt an N_2O im Gehirn für die Berechnung benützt wird, repräsentieren die erhaltenen Werte des Blutstromes die Größe des Blutstromes pro Einheit Gehirnmasse und nicht die des Gesamtgehirns (63).

Weil ihre grundsätzlichen Voraussetzungen kaum völlig erfüllt werden, sind auch bei dieser Methode verschiedene Irrtümer unterlaufen. Die Frage ist aufgetaucht, ob Blut aus der Vena jugularis interna der einen Seite für das gesamte Gehirn repräsentativ und nicht mit extracerebralem venösem Blut vermischt ist. Gleichzeitige beidseitige Messungen des cerebralen Blutstromes zeigen, daß in den meisten Fällen dieses Blut nahezu repräsentativ ist, obwohl vergleichbare Werte von anderen venösen Ausflußbahnen aus dem Gehirn, wie z.B. der venöse Plexus spinalis, nicht erhältlich sind (63). Die durchschnittliche Vermischung des Blutes der Vena jugularis interna mit extracerebralem Blut ist mit Hilfe von Farbstoffinjektionen auf ungefähr 3 % geschätzt worden (58). Gewöhnlich sind die hieraus hervorgehenden Irrtümer nur gering, aber gelegentlich ist das venöse Blut der Vena jugularis interna der einen Seite nicht wirklich repräsentativ, oder es ist so sehr mit extracerebralem

Blut vermischt, daß deutlich fehlerhafte Resultate erhalten werden (49). In allen Fällen hat der Verlust an N_2O im cerebrospinalen Liquor dieselbe Wirkung wie Vermischung mit extracerebralem Blut und hat normalerweise zu einer Unterschätzung des cerebralen Blutstromes um nahezu 4-6 % geführt (4).

Trotz dieser Einschränkungen erhält man mit der N_2O Methode gewöhnlich ziemlich zuverlässige quantitative Werte für den cerebralen Blutstrom in einem Teil des Gehirns, welcher für das Gesamtgehirn repräsentativ ist; außerdem kann diese Methode bei nicht anästhesierten Menschen angewandt werden (63).

Die Methode ist jedoch für die Messung des gesamten Blutstromes des ganzen Gehirns oder des Blutstromes in bestimmten Gebieten des Gehirns nicht geeignet. Eine einzige Bestimmung erfordert mindestens zehn Minuten, so daß schnelle Veränderungen im Blutstrom nicht aufgezeigt werden können (63). Die Originalmethode ist mehrfach modifiziert worden. SCHEINBERG u. STEAD (53) haben sie vereinfacht und die Blutmenge der einzelnen Proben verringert, aber wahrscheinlich auf Kosten der Genauigkeit. Radioaktives Krypton 85 (85 kr) ist statt N_2O benutzt worden, und beidseitige Messungen haben zu erhöhter Genauigkeit geführt (46). Durch Anwendung des γ -strahlenden radioaktiven Gases Krypton 79 (79 kr) haben LEWIS u. Mitarb. (zit.nach 63) die Menge des "tracer" im Gehirn direkt und kontinuierlich feststellen können; dies erlaubt eine schnelle und fortlaufende Messung des gesamten cerebralen Blutstromes beim Menschen.

Tracer-Verdünnungsmethode

Ein nicht diffundierbarer Indikator, der nach Injektion in eine Hirnarterie im Kreislauf verbleibt, wird, während er durch das cerebrale Gefäßbett hindurchströmt, durch den cerebralen Blutstrom verdünnt. Der Verdünnungsgrad, der durch die Menge oder die Geschwindigkeit der Injektion des als "tracer" benutzten Materials und durch die Konzentrationsdifferenz zwischen arteriellem und cerebralem venösem Blut bestimmt wird, bietet ein Maß für diesen cerebralen Blutstrom (63).

GIBBS et al. (26) haben versucht, den cerebralen Blutstrom beim Menschen nach diesem Prinzip zu messen, indem sie den EVANS-Blau-Farbstoff (T-1824) in eine Arteria carotis interna injizierten und Proben von venösem Hirnblut aus dem Bulbus superior der Vena jugularis interna entnahmen. Wie jedoch von SHENKIN et al. (58) gezeigt wurde, wird in eine einzige Hirnarterie injizierter Farbstoff nicht gleichmäßig vermischt, und das Blut, welches durch eine Vena jugularis interna abfließt, ist nicht für das Blut des Gesamtgehirns repräsentativ. Diese Schwierigkeit kann vielleicht durch bilaterale Injektion in die Carotiden oder durch Entnahme von venösen Blutproben aus beiden Venae jugulares internae behoben werden; wahrscheinlich ist beides nötig. NYLIN u. Mitarb. (47) sind offenbar auf diese Weise erfolgreich gewesen, indem sie eine ähnliche Methode anwandten: sie markierten rote Blutkörperchen mit Thorium-B. Obgleich "tracer"-Verdünnungsmethoden eine schnellere Bestimmung des cerebralen Blutstromes erlauben als die Stickoxydul-Methode, sind sie selten angewandt worden, wahrscheinlich weil Injektionen in die Carotiden und Entnahme von venösen Blutproben aus der Vena jugularis interna erforderlich sind (63).

h) Techniken mit radioaktivem inertem Gas zur quantitativen Bestimmung des regionalen cerebralen Blutstromes

Der Blutstrom innerhalb des Gehirns ist keineswegs einheitlich und variiert völlig unabhängig in den verschiedenen Hirnbereichen (63). Keine der oben beschriebenen Methoden gibt eine quantitative Auskunft über den Blutstrom in einzelnen Regionen des Gehirns. In das Gehirn eingeführte "thermocouples" zeigen örtliche Schwankungen des Blutstromes an, aber sie sind zahlreichen Einschränkungen unterworfen und bieten nur eine qualitative Auskunft über wenige Gebiete zu einer bestimmten Zeit. Neuerdings haben KETY u. Mitarb. (37) eine Methode beschrieben, welche den Blutstrom in nicht weniger als 28 Hirnbereichen gleichzeitig und quantitativ mißt. Diese Methode beruht auf dem Prinzip, daß die von einem Gewebe aufgenommene Menge eines inerten, radioaktiven Gases (in diesem Falle ^{131}J -markiertes Trifluoriodmethan) eine Funktion der anfänglichen Gaskonzentration, des "partition coefficient" des Gases zwischen dem Gewebe und dem Blut, der Zeit und dem Blutstrom in dieses Gewebe hinein ist.

Während einer intravenösen Infusion von einer Lösung des radioaktiven Gases wird die arterielle Konzentration kontinuierlich mit Hilfe eines Scintillations-Zählgerätes überwacht; zu einer bestimmten Zeit wird der Kopf abgetrennt und eingefroren, und dann wird die Gaskonzentration in den verschiedenen Hirnbereichen durch eine ausgeklügelte radioautographische Technik bestimmt. Sowohl nach diesen Ergebnissen, als auch nach der gemessenen Löslichkeit des Gases in Blut und Hirngewebe wird der Blutstrom in den verschiedenen Hirn-

bereichen berechnet. Diese Methode scheint verlässlich quantitative Ergebnisse zu bieten, aber ist selbstverständlich nur für Laboratoriumstiere anwendbar.

3.) Normalwerte und Alterseinwirkungen

Normalwerte bei jungen Menschen und die Alterseinwirkungen auf diese Werte werden in Tabelle I angegeben. Zweiundsiebzig Normotoniker wurden nach ansteigendem Alter in drei Gruppen eingeteilt.

Gruppe	Normotoniker			
	Normal	I	II	III
	21	23	36	62
Alter	(18-26)	(13-29)	(30-48)	(50-83)
Fälle	20	25	31	16
HDB	64,7 $\pm$ 20,7	62,0	54,8	53,3
MABD	89	92	91	95
CVW	1,40 $\pm$ 0,54	1,53	1,71	1,80
AVO ₂	5,50 $\pm$ 1,07	5,48	5,78	6,05
CMRO ₂	3,55 $\pm$ 1,15	3,38	3,18	3,21

HDB: Hirndurchblutung (cc./100 g Gehirn/min)

MABD: Mittlerer arterieller Blutdruck (mm.Hg)

CVW: Cerebrovaskulärer Widerstand (mm. Hg/cc./100 g Gehirn/min)

AVO₂: Cerebrale arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (Vol. %)

CMRO₂: Cerebraler Sauerstoffverbrauch (Hirnstoffwechsel) (cc./100 g Gehirn/min)

Tabelle I: Normalwerte und die Alterseinwirkungen auf den Hirnkreisla
Nach AIZAWA, TAZAKI und GOTOH (3).

Man ersieht, daß Gruppe I (13 bis 29 Jahre alt) mit Kontrollwerten vergleichbare Ergebnisse zeigte. Die Werte für die Hirndurchblutung waren bei Gruppe II (30 bis 48 Jahre alt) und Gruppe III (50 bis 83 Jahre alt) im Vergleich zu Gruppe I niedriger, obwohl zwischen Gruppe II und III kein großer Unterschied bestand.

Daraus geht hervor, daß die Hirndurchblutung im dritten Lebensjahrzehnt steil abfällt und dann mit zunehmendem Alter allmählich weiter abnimmt. Man ersieht ebenso, daß der cerebravaskuläre Widerstand bei zunehmendem Alter stetig ansteigt. Auch die cerebrale arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ($A-VO_2$) steigt bei zunehmendem Alter an. Der Sauerstoffverbrauch des Gehirns ($CMRO_2$) zeigt jedoch keinen deutlichen Zusammenhang mit dem Alter (3).

4.) Der Hirnkreislauf bei Hypertonikern

In Tabelle II werden die Hirndurchblutung und der Stoffwechsel bei 160 Patienten mit essentieller Hypertonie mit Kontrollwerten gleichen Alters verglichen.

Gruppe ^{+))}	Fälle	Mittl. Alter	HDB	MABD	CVW	CMRO ₂
I H	8	24	78,0	124	1,63	4,56
N	48	23	61,2	94	1,61	3,52
II H	10	38	64,9	149	2,46	3,68
N	44	34	56,1	93	1,69	3,40
III H	23	46	61,2	141	2,45	3,47
N	18	44	53,5	93	1,76	3,34
IV H	61	55	52,3	141	2,86	3,16
N	19	54	50,7	96	1,94	3,18
V H	58	66	49,2	137	2,96	2,98
N	19	66	51,7	97	1,93	3,04

- +) I: Unter 29 Jahre alt. N: Normotoniker
 II: 30 bis 39 Jahre alt. HDB: Hirndurchblutung
 III: 40 bis 49 Jahre alt. MABD: Mittlerer arterieller Blutdruck
 IV: 50 bis 59 Jahre alt. CVW: Cerebrovaskulärer Widerstand
 V: über 60 Jahre alt. CMRO₂: Cerebraler Sauerstoffverbrauch
 H: Hypertoniker (Stoffwechsel)

Tabelle II: Der Hirnkreislauf bei Hypertonikern.

Nach AIZAWA, TAZAKI und GOTOH (3).

Man ersieht hieraus, daß die Mittelwerte für die Hirndurchblutung und den cerebralen O₂-Verbrauch bei Hypertonikern unter 49 Jahren höher lagen als die Kontrollwerte. Im sechsten Lebensjahrzehnt näherten sich die Mittelwerte für die Hirndurchblutung und den cerebralen O₂-Verbrauch in beiden Gruppen. Diese Werte bei Hypertonikern über 60 Jahre wurden im Vergleich zu Kontrollwerten erniedrigt. Die Werte für den cerebrovaskulären Widerstand in der Altersgruppe über dreißig Jahre lagen deutlich höher als die Kontrollwerte (3).

5.) Der Hirnkreislauf bei cerebralen Gefäßkrankheiten

Tabelle III zeigt Ergebnisse von fünf Gruppen von Patienten mit cerebralen Gefäßkrankheiten. Gruppe I und II waren Normotoniker und Hypertoniker mit diffuser cerebralen Arteriosklerose.

Gruppe ⁺⁾	Fälle	Mittl. Alter	HDB	MABD	CVW	CERO ₂
I	9	58	44,6	99	2,40	2,74
II	13	64	39,0	121	3,21	2,46
III	10	54	35,7	131	3,88	2,27
IV	74	54	42,2	126	3,06	2,76
V	21	53	39,8	117	3,01	2,71
Kontrolle	142	58	52,5	139	2,83	3,27

- ⁺⁾ I: Normotoniker mit cerebralen Arteriosklerosen
 II: Hypertoniker mit cerebralen Arteriosklerosen
 III: Hirnblutung (Komatose)
 IV: Hirnblutung (Bewußtsein)
 V: Cerebrale Thrombose

Tabelle III: Die Hirnkreislauffunktionen bei cerebralen Gefäß-
 erkrankungen.

Nach AIZAWA, TAZAKI und GOTOH (3).

Wie aus der Tabelle hervorgeht, lagen die Hirndurchblutungen und der cerebrale O₂-Verbrauch in Gruppe I durchschnittlich niedriger als die Werte bei Normotonikern gleichen Alters ohne cerebraler Gefäßerkrankung (siehe Gruppe IV, N. in Tabelle II).

In Gruppe II waren die Hirndurchblutung und der cerebrale O_2 -Verbrauch erniedrigt, verglichen mit den Werten bei Hypertonikern gleichen Alters ohne cerebrale Gefäßerkrankung (siehe Gruppe IV, H, in Tabelle II).

Gruppe III bestand aus zehn komatösen Patienten.

Die Gruppen IV und V bestanden aus Patienten mit Hirnblutung und entsprechend cerebraler Thrombose. Die Patienten in der Gruppe IV und V waren bei Bewußtsein und zeigten Halbseitenlähmung und /oder Aphasie.

Die Werte für die Hirndurchblutung und den cerebralen Sauerstoffverbrauch waren in Gruppe III viel niedriger als die Kontrollwerte und auch niedriger als die der Gruppe IV. Die Hirndurchblutung und der cerebrale Sauerstoffverbrauch waren bei Gruppe IV und V auch niedriger als die Kontrollwerte.

Nach AIZAWA u. Mitarb. wird die Störung des Hirnkreislaufes durch cerebrale Vasokonstriktion, Arteriosklerose, Stenose und Verschluß der Gefäße hervorgerufen. Bei Hirnblutung jedoch müssen andere Faktoren, wie z.B. Kompression des Gehirns durch das Hämatom oder Hirnödem mit erhöhtem intrakraniellern Druck, in Betracht gezogen werden, da es bekannt ist, daß ein über 400 mm H_2O erhöhter Druck der cerebrospinalen Flüssigkeit die Hirndurchblutung erniedrigt (3).

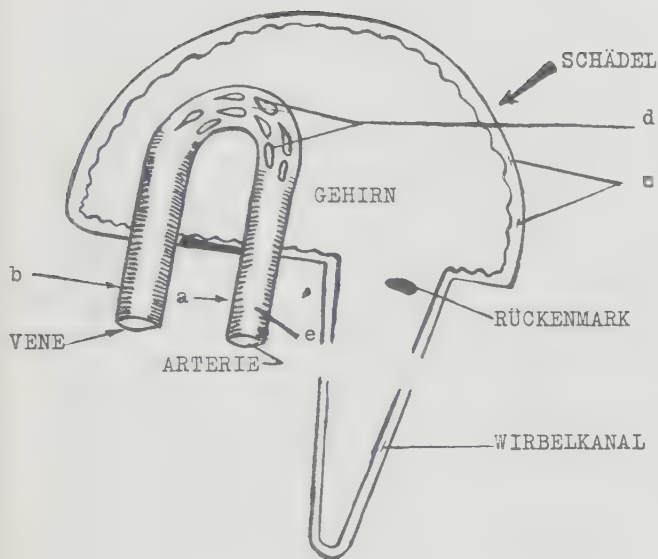


Abb.: 1 Schematische Darstellung der wichtigsten Faktoren für die Hirndurchblutung.

- a) Arterieller Druck in Gehirnhöhe.
- b) Venöser Druck in Gehirnhöhe.
- c) Intrakranieller Druck.
- d) Zustand des Gefäßbettes.
- e) Blutviskosität.

Nach ELLIOT, PAGE und QUASTEL (18).

II REGULATION DES HIRNKREISLAUFES

Das allgemeine Prinzip, daß der regionale Blutstrom je nach den Stoffwechselanforderungen der Gewebe reguliert wird, trifft auch für das Gehirn zu. Der Stoffwechsel des gesamten Gehirns, gegeben durch seinen Sauerstoffverbrauch, ist bemerkenswert einheitlich, obwohl dagegen die lokalen Stoffwechselbedürfnisse ohne allen Zweifel variieren (48). Wider alle Erwartung haben neuere Untersuchungen gezeigt, daß der Sauerstoffverbrauch des Gehirns während angestrengter intellektueller Aktivität und während des Schlafes gleich bleibt. Diese Situation erfordert eher ein Regulationssystem, welches einen nahezu gleichbleibenden Blutstrom durch das Gehirn garantiert, als ein System, welches sich an weit schwankende Anforderungen an den Stoffwechsel und daher auch an den Kreislauf anpassen kann (48).

Symptome einer ernsteren Ischaemie des Gehirns tauchen auf, wenn der Blutstrom auf etwa 60 % des Ruhewertes oder auf einen Mittelwert von 31,5 ml/100 g min. absinkt; dadurch wird der relativ enge Spielraum deutlich gemacht, welcher dem Blutstrom durch das Gehirn erlaubt ist (48).

Die Stärke des cerebralen Blutstromes wird, wie die der Zirkulation durch irgendein anderes Organ durch zwei haemodynamische Faktoren bestimmt: 1) Die Differenz zwischen arteriellem und venösem Blutdruck in Schädelhöhe, 2) der Gesamtwiderstand gegen den Blutstrom in den cerebralen Gefäßbahnen. Beide sind zahlreichen Faktoren unterworfen, durch welche sie verändert, reguliert und beeinflußt werden. Durch Wirkung auf einen oder mehrere dieser verschiedenen Faktoren werden physiologische oder pharmako-

logische Veränderungen des cerebralen Blutstromes erzielt (63).

Die wichtigeren Faktoren, welche die Hirndurchblutung bestimmen, sind in Abb. 1 schematisch dargestellt.

1.) Arteriovenöse Blutdruckdifferenz des Gehirns

Die antreibende Kraft für den Hirnkreislauf ist der Druckunterschied zwischen den Hirnarterien und -venen. Beim Gesunden ist der Druck in der Vena jugularis interna in Ruhelage weniger als 10 mm Hg, und, da der arterielle Mitteldruck 90-95 mm Hg beträgt, wird dadurch das Ausströmen des Blutes aus dem Gehirn nur sehr wenig behindert. Veränderungen im venösen Blutdruck bei wechselnder Körperstellung spielen für die Aufrechterhaltung des cerebralen Blutstromes beim Stehen eine Rolle (48).

Viel wichtiger ist der arterielle Mitteldruck. Der Druck in den größeren Hirnarterien ist diastolisch ungefähr 65 mm Hg und systolisch ungefähr 100 mm Hg. Der Druck in den Kapillaren ist ungefähr 13 mm Hg (11).

Ein Absinken des arteriellen Blutdruckes verursacht eine Verlangsamung des Blutstromes durch das Gehirn; ein Druckanstieg dagegen beschleunigt den cerebralen Blutstrom (11). Früher glaubte man, daß der cerebrale Blutstrom mehr oder weniger passiv dem arteriellen Mitteldruck folgte, und daß die relative Konstanz des arteriellen Druckes, welcher durch die homoiostatischen Druckreflexmechanismen aufrechterhalten wird, zu einer Stabilität des Hirnkreislaufs unter physiologischen Bedingungen führte (55).

Geringere Variationen des arteriellen Druckes kommen jedoch auch beim Gesunden während des "stress" bei normaler täglicher Aktivität und noch größere Veränderungen in Krankheitszuständen vor; ein Beispiel hierfür ist der Druckabfall, welcher entsteht, wenn bei Myocardinfarkt ein Gebiet des Herzmuskels plötzlich von seiner Blutzufuhr abgeschnitten wird.

Diese Schwankungen erfordern aktive Mechanismen, welche eine Einregulierung des Gefäßbettes des Gehirns bewirken (48).

Neuere Untersuchungen beim Menschen haben gezeigt, daß auch eine Eigenregulation des cerebralen Gefäßwiderstandes vorkommt (63); diese scheint den cerebralen Blutstrom innerhalb normaler Grenzen trotz Veränderungen des Blutdrucks aufrecht zu halten oder verändert die Hirndurchblutung sogar völlig unabhängig davon. Auf diese Weise steigt die Hirndurchblutung beim Menschen bei essentiellem oder medikamentös bedingtem arteriellen Hochdruck nicht an, da der cerebrale Gefäßwiderstand gleichzeitig ansteigt (63). Es ist wahrscheinlich, daß im Volumen-Mangel-Kollaps und bei anderen hypotonischen Zuständen, welche Bewußtlosigkeit hervorrufen, der arterielle Blutdruck unter die Grenze abfällt, innerhalb derer durch Veränderung des cerebralen Gefäßwiderstandes eine Kompensation möglich ist (20).

2.) Cerebraler Gefäßwiderstand

Die Regulation des Hirnkreislaufs wird, wenigstens unter physiologischen Bedingungen, hauptsächlich durch Einstellung des cerebrovaskulären Widerstandes bewirkt. Eine allgemein angewendete Methode zur Messung des cerebralen Gefäßwiderstandes

war folgende: man dividiert den arteriellen Mitteldruck in Schädelhöhe durch den cerebralen Blutstrom (11).

Wenn die zahlreichen Mechanismen, die den peripheren Gefäßtonus kontrollieren sowie Grad und Stärke der Kontraktion des Herzens für die Aufrechterhaltung des normalen arteriellen Blutdruckes versagen, treten außerdem örtliche Regelmechanismen in Aktion, die den cerebralen Gefäßwiderstand verändern. Dieser Widerstand repräsentiert die Resultante aller derjenigen Faktoren, welche den Blutstrom durch das Gehirn behindern, nämlich (a) die Viskosität des Blutes, (b) der intrakranielle Druck und (c) die Größe und der Tonus der Hirngefäße. Diese Faktoren sollen einzeln besprochen werden.

(a) Blutviskosität.

Die Viskosität des Gesamtblutes, die hauptsächlich von der Konzentration an roten Blutkörperchen und nur unbedeutend von der Konzentration an anderen Zellen und Plasmaeiweiß abhängt, nimmt deutlich bei ansteigenden Hämatokritwerten zu, besonders bei normalen und darüber liegenden Hämatokritwerten (11).

Bei Anämie nimmt die Viskosität ab, gleichzeitig steigt der cerebrale Blutstrom an. Bei Polycythaemia vera kann die Blutviskosität um ein Dreifaches ansteigen, mit gleichzeitigem Anstieg des cerebrovaskulären Widerstandes (18).

(b) Intrakranieller Druck.

Die dünnwandigen Hirngefäße innerhalb der Schädelhöhle sind dem Druck des cerebrospinalen Liquors ausgesetzt, und dieses könnte den Gefäßwiderstand durch Veränderung der Größe der Blutgefäße beeinflussen (63). KETY et al. (39), welche die

Stickstoffoxydul-Methode bei Patienten mit massiven intrakraniellen Läsionen anwendeten, erhielten Resultate, welche darauf hingen, daß der cerebrovaskuläre Widerstand mit ansteigendem Liquordruck fortlaufend zunimmt. Unter einem kritischen Wert von ungefähr 450 mm H₂O wird jedoch der cerebrale Blutstrom durch einen gleichzeitigen Anstieg des arteriellen Mitteldrucks aufrecht erhalten. Über dem kritischen Wert nimmt der cerebrale Blutstrom deutlich ab, und cerebrale Anoxie und Bewußtseinsstrübung treten auf.

Auf der anderen Seite haben SHENKIN u. Mitarb. (59) gefunden, daß plötzliche Reduzierung des hohen intrakraniellen Druckes mit Hilfe einer Drainage der Ventrikel oder durch eine Infusion von 50 %-iger Glukoselösung den cerebralen Blutstrom oder den Gefäßwiderstand nicht auf Normalwerte zurückbringt. Diese Beobachtung über die Wirkung des verringerten intrakraniellen Druckes kann nicht allein durch die bekannten mechanischen und physiologischen Prinzipien, die auch hier zutreffen müssen, erklärt werden; zusätzliche Mechanismen, welche dem pathologischen Zustand des für die Experimente benutzten Materials eigen sind, mögen eine Rolle gespielt haben.

Gezieltere Beobachtungen an Normalen zeigen, daß eine Reduzierung des intrakraniellen Druckes, wie sie zum Beispiel beim Aufrichten vorkommt, den Hirnkreislauf durch Verminderung des cerebrovaskulären Widerstandes zu stützen scheint (53).

(c) Größe und Tonus der cerebralen Gefäße.

Der größere Teil des cerebrovaskulären Widerstandes liegt im Reibungswiderstand, welchen das Blut zu überwinden hat, während es durch die langen, engen Blutgefäße, besonders durch

die Arteriolen, hindurchfließt, und dieser Widerstand kann durch Veränderungen der Gefäßquerschnitte deutlich verändert werden. Innerhalb der Grenzen, welche ihnen erstens durch ihre Anatomie und zweitens durch irgendwelche pathologische Veränderungen gesetzt sind, welche beständig die Hirngefäße verengern und den cerebrovaskulären Widerstand erhöhen, wie zum Beispiel bei Arteriosklerose, variieren die Gefäßquerschnitte in einem beachtlichen Ausmaß (51).

Die normale Regulation und die bemerkenswerte Homöostase des cerebralen Kreislaufs wird hauptsächlich durch Einregulierung des Querschnittes oder des Tonus der Hirngefäße und den daraus sich ergebenden Effekt auf den cerebrovaskulären Widerstand erreicht (63). Aktive Veränderungen des Kalibers der Hirngefäße verringern die Schwankungen des Blutstromes, welche durch Veränderungen des arteriellen Druckes hervorgerufen werden, so daß die Schwankungen des Blutstromes geringer sind als die des Druckes (48).

Ganz ähnlich beeinflussen die meisten Medikamente oder Krankheiten den Hirnkreislauf durch den oben beschriebenen Effekt auf den cerebrovaskulären Tonus. Diese Effekte konnten entweder durch direkte Einwirkung auf die Hirngefäße oder durch Veränderungen der folgenden normalen Regulationsmechanismen des cerebrovaskulären Tonus hervorgerufen werden (63).

3.) Chemische Kontrolle

Die einzigen größeren, experimentell erzeugten Veränderungen des cerebrovaskulären Tonus, welche man bis jetzt beobachtet hat, sind mit Hilfe von chemischen Substanzen erhalten worden. Wir wollen hier nur kurz die Wirkungen derjenigen endogenen chemischen Substanzen zusammenfassen, die, wie man annimmt, in besonderem Maße an der normalen Regulation des cerebrovaskulären Tonus beteiligt sind.

Es ist wiederholt gezeigt worden, daß die Atemgase den Tonus der Hirngefäße wesentlich beeinflussen. Der wesentliche Mechanismus einer örtlichen Kontrolle über den Hirnkreislauf besteht in der Reaktion der Blutgefäße auf Veränderungen der Blutgasspannungen. Unter Bedingungen einer Konstanz von Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxydproduktion rufen Schwankungen im Blutstrom Änderungen in der O_2 - und CO_2 -Spannung in den Kapillaren, Venolen und Venen hervor. Die wichtigste Anpassungsreaktion, welche die Hirngefäße auszuführen haben, ist eine Dilatation bei einem Abfall des arteriellen Druckes und dem sich daraus ergebenden Absinken des Blutstromes. Bei verringertem Blutstrom und konstantem Stoffwechsel wird jeder Einheit des strömenden Blutes eine größere Menge an Sauerstoff entzogen und eine größere Menge an Kohlendioxyd zugeführt. Die Sauerstoffspannung fällt daher im intracerebralen Blut und auch im Hirngewebe ab und die Kohlendioxydspannung steigt an. Beide Veränderungen der Gasspannungen wirken als Reize für eine Vasodilatation (48).

a) Kohlendioxyd

Es herrscht zur Zeit allgemeine Übereinstimmung darüber, daß Kohlendioxyd unter allen chemischen Stoffen die höchste Wirkung auf den Hirnkreislauf besitzt (35). Erhöhung der Kohlendioxyd-Spannung des arteriellen Blutes ruft, wie man durch direkte Beobachtungen festgestellt hat, eine deutliche Erweiterung der Piagefäße bei Tieren und der Retinagefäße beim Menschen hervor (63). Neuere quantitative Untersuchungen des örtlichen Blutstroms in den verschiedenen Gebieten des Katzenhirns mit Hilfe der Methode, welche radioaktives inertes Gas verwendet, und welche keinen chirurgischen Eingriff in das cerebrale Gefäßsystem erfordert, haben gezeigt, daß relativ hohe Anstiege des cerebralen Blutstromes durch Einatmung von 5 - 10 %-igem Kohlendioxyd hervorgerufen werden (32).

Daß das normalerweise im Blut vorhandene Kohlendioxyd eine beständige tonische Dilatation der cerebralen Blutgefäße bewirkt, geht schon aus der Wirkung der Hyperventilation hervor.

Eine Verminderung des $p\text{CO}_2$ des Blutes, entweder durch passive oder freiwillige Überventilation der Lungen, hat folgende Wirkungen: eine Verengerung der Piagefäße bei Tieren, eine Verminderung des Blutstromes in den Carotiden und im Hirngewebe bei Tieren und in der Vena jugularis interna beim Menschen, weiterhin größere Sauerstoffdifferenzen zwischen arteriellem und venösem cerebralem Blut (eine bei einem reduzierten cerebralen Blutstrom zu erwartende Veränderung, sowohl bei Tieren als auch beim Menschen) und eine Verringerung des quantitativ bestimmten cerebralen Blutstromes beim Menschen. Also verändern Abweichungen der CO_2 -Spannung des arteriellen Blutes vom Normalwert offensichtlich

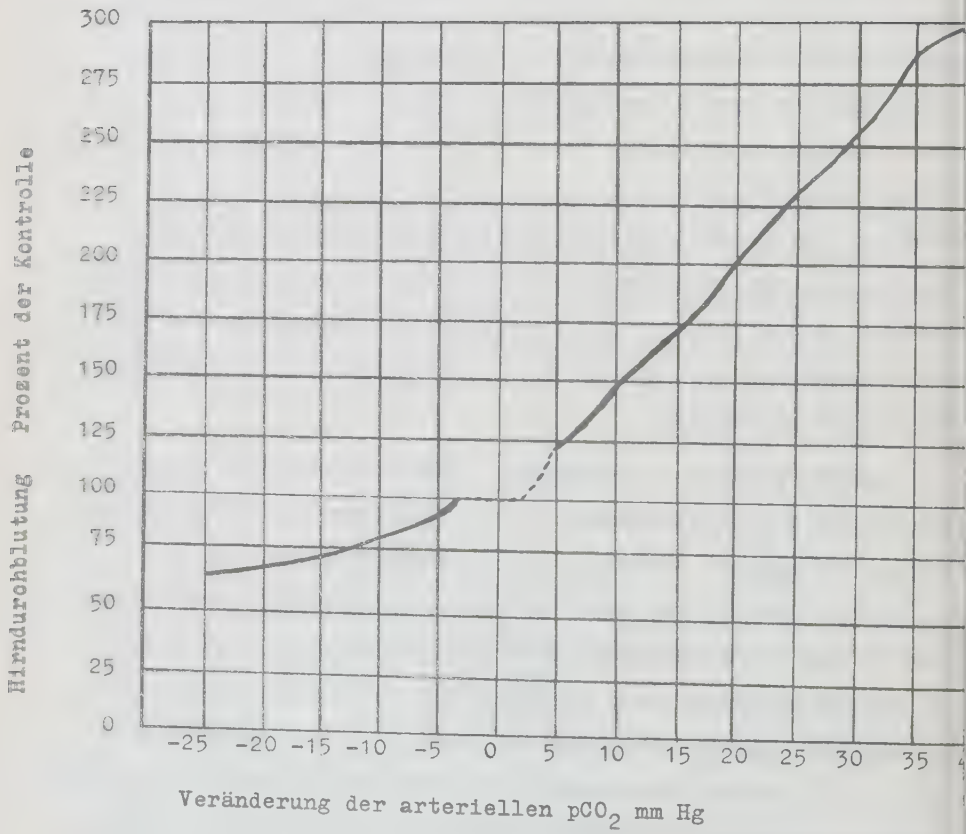


Abb.:2 Die Reaktionen der Hirndurchblutung bei Erhöhung und Erniedrigung der arteriellen CO_2 -Spannung.
Nach PATTERSON (48).

den cerebralen Blutstrom gleichsinnig mit der $p\text{CO}_2$ -Schwankung (C3).

Die Ergebnisse mehrerer Untersuchungen über die Wirkungen bei Veränderungen der arteriellen CO_2 -Spannung werden in zusammengefaßter Form in Abb. 2 wiedergegeben. Die rechte Seite der Kurve zeigt den Anstieg des cerebralen Blutstromes, welcher bei Erhöhung der arteriellen CO_2 -Spannung über den normalen Mittelwert von 40 - 14 mm Hg auftritt. Der Blutstrom verändert sich nur wenig oder überhaupt nicht, bis die CO_2 -Spannung um ungefähr 4 mm Hg angestiegen ist, aber jenseits dieser Grenze nimmt der Blutstrom schnell und fortschreitend bei zusätzlichem Ansteigen der CO_2 -Spannung zu. Im Durchschnitt wird der cerebrale Blutstrom durch eine Zunahme der CO_2 -Spannung um 16 mm Hg verdoppelt und durch einen Anstieg um 38 mm Hg verdreifacht. Der Anstieg des Blutstromes wird größtenteils durch aktive cerebrale Vasodilatation bewirkt und nur wenig durch Erhöhung des arteriellen Blutdruckes. Zum Beispiel ging eine Zunahme der CO_2 -Spannung um 14 mm Hg mit einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes um 14 mm Hg einher.

Die linke Seite der Kurve in Abb. 2 zeigt die überraschend andersartige Reaktion des Hirnkreislaufes auf eine Verminderung der arteriellen CO_2 -Spannung. Obwohl der Schwellenwert für eine Reaktion hier nicht völlig genau bestimmt werden kann, ist es wahrscheinlich, daß eine nur sehr geringe Verminderung der arteriellen CO_2 -Spannung (um ungefähr 2 mm Hg) eine Vasokonstriktion hervorruft. Die Verringerung des Blutstromes bei Veränderung der CO_2 -Spannung um eine Einheit ist viel geringer als die Zunahme des Blutstromes bei Erhöhung der Spannung. Die Veränderung des Blutstromes wird größtenteils durch Vasokonstriktion bewirkt, da

EXPERIMENTELLER ZUSTAND	EINGEAHMTE LUFT	KLINISCHER ZUSTAND	HIRNDURCHBLUTUNG mm/100 g min		GEFÄHRLICHER GEFÄßWIDERSTAND		MITTLERER ARTERIELLER BLUTDRUCK		CO ₂ - SPANNUNG DES ARTERIELLEN BLUTES		pH DES ARTERIELLEN BLUTES	
			K	E	K	E	K	E	K	E	K	E
CO ₂ hoch	2,5% CO ₂ in Zimmer Luft	normal & konvaleszent	51	52	1,7	1,8	87	90	38	43	7,41	7,36
O ₂ normal	3,5% CO ₂ in Zimmer Luft	normal & konvaleszent	52	57*	2,0	1,8*	98	95	39	45*	7,40	7,35*
	5-7% CO ₂ in Zimmer Luft	jung normal	53	93*	1,6	1,1*	82	93*	43	52*	7,38	7,33*
	5% CO ₂ in Zimmer Luft	jung normal	53	74*	1,8	1,2*	91	95*	43	50*	7,36	7,30*
	5% CO ₂ in Zimmer Luft	älter normotonisch	35	56*	2,9	2,2*	95	115				
Hyperventilation CO ₂ niedrig	Zimmer Luft	jung normal	52	34*	1,7	2,9*	90	98*	45	26*	7,38	7,54*
		älter normotonisch	54	39*	1,9	2,6	90	90				
O ₂ hoch	95-100% O ₂ bei 3,5 at.	jung normal	57	43*	1,1	1,7*	79	84*	39	34*	7,40	7,43*
	85-100% O ₂	jung normal	52	45*	1,7	2,2*	87	98*	42	41	7,40	7,41
	85-100% O ₂	jung normal	55	47*	1,2	1,5	78	79*	40	38	7,40	7,41
	85-100% O ₂	konvaleszent	49	43*	1,9	2,1	93	91				
O ₂ niedrig	10% O ₂	jung normal	54	73*	1,7	1,1*	86	78*	40	36*	7,41	7,46*

Tabelle IV: Die Wirkungen bei Veränderungen der Atemgasspannungen im arteriellen Blut auf den Hirnkreislauf und auf die damit verbundenen Funktionen beim Menschen. Nach SOXOLOFF (63).

K = Kontrolle

E = Experiment * p < 0,05

ein deutlicher Abfall des arteriellen Blutdruckes erst dann auftritt, wenn die CO_2 -Spannung wesentlich vermindert wird (46).

Da CO_2 kontinuierlich vom Gehirn produziert und durch den Kreislauf abtransportiert wird, haben solche Veränderungen des cerebralen Blutstromes das Bestreben, eine konstante CO_2 -Spannung des Gewebes aufrechtzuerhalten. Erhöhte arterielle CO_2 -Spannung verursacht also einen erhöhten Blutstrom, mit dem Ziele, das CO_2 , welches vom Stoffwechsel produziert wird, schneller aus dem Gewebe zu entfernen; Verminderung der arteriellen $p\text{CO}_2$ bewirkt das Gegenteil. Ein derartiger homoiostatischer Mechanismus, der den Blutstrom so reguliert, daß eine konstante CO_2 -Spannung des Gewebes aufrechterhalten wird, würde (vermöge der Verbindung zwischen CO_2 -Produktion und Stoffwechselgröße) auch dazu dienen, den Blutstrom den örtlichen Stoffwechselbedürfnissen des Gewebes anzupassen. Erhöhte CO_2 -Produktion, welche durch einen erhöhten Stoffwechsel entsteht, vergrößert die $p\text{CO}_2$ der Gewebe; dieses wiederum ruft eine Vasodilatation und einen vermehrten Blutstrom des Gewebes hervor. Ein Absinken der Stoffwechselgröße führt zu den entgegengesetzten Wirkungen, so daß der Blutstrom jeweils in Richtung der Veränderung der Stoffwechselgröße variiert wird. Obwohl dieser Mechanismus die Homoiostase je nach örtlicher Gewebs- CO_2 aufrechtzuerhalten sucht, ist sein eigentlicher Effekt die Anpassung des cerebralen Blutstromes an örtliche Stoffwechselbedürfnisse. Man nimmt allgemein an, daß dieser chemische Mechanismus mit der Modulierung der beständigen Wirkung des CO_2 (und vielleicht auch in geringerem Maße die Effekte anderer vasodilatatorischen Stoffwechselprodukte) auf den Tonus der Hirngefäße für die Regulation des Hirnkreislaufes die Hauptrolle spielt.

Die quantitativen Wirkungen von Kohlendioxyd auf den Hirnkreislauf sind wohl beim Menschen am besten durch Untersuchungen beschrieben worden, welche mit Hilfe der Stickstoffoxydul-Methode und deren Modifikationen durchgeführt wurden. In Tabelle IV sind die Ergebnisse einiger dieser Untersuchungen zusammengefaßt worden (63). Kürzlich ist die Technik mit radioaktivem inertem Gas nach KETY u. Mitarb. (zit.nach 32) für die quantitative Bestimmung der Wirkungen von CO_2 auf den örtlichen cerebralen Blutstrom bei nicht anaesthesierten Katzen angewendet worden. Die Ergebnisse zeigen, daß der Blutstrom durch CO_2 in allen Hirnteilen vergrößert wird, aber die Anstiege sind nicht völlig einheitlich. Die Veränderungen sind sowohl absolut wie auch prozentual in der grauen Substanz beachtlich größer als in der weißen.

b) Sauerstoff

Allgemeine Wirkungen: Sauerstoff hat ebenfalls starke Wirkungen auf den Hirnkreislauf, aber sie sind denen des CO_2 entgegengesetzt. Wie aus direkten Beobachtungen der Pia- und Retinargefäße hervorgeht, werden die Hirngefäße durch erhöhte Blut- pO_2 verengt und durch verminderte Blut- pO_2 erweitert. Quantitative Methoden haben beim Affen, bei der Katze und beim Menschen bestätigt, daß der cerebrale Blutstrom durch erhöhte Blut- pO_2 verlangsamt und durch Hypoxaemie beschleunigt wird (63).

Tabelle IV zeigt auch die Ergebnisse von quantitativen Untersuchungen mit Hilfe der Stickstoffoxydul-Methode über die Wirkungen von veränderten Sauerstoffspannungen im Blut auf den menschlichen Hirnkreislauf. Hieraus ist ersichtlich, daß Einatmung

von 85-100 % Sauerstoff bei einer Atmosphäre Druck normalerweise nur eine schwache Verminderung des cerebralen Blutstromes um ungefähr 12-15 % hervorruft. Selbst wenn die arterielle Sauerstoffspannung auf ungefähr 2100 mm Hg erhöht wird (durch Einatmung von 95-100 %igem Sauerstoff unter einem Druck von 3,5 Atmosphären), sind die Verminderung des cerebralen Blutstromes und der Anstieg des cerebrovaskulären Widerstandes noch relativ gering, obwohl letzterer prozentual doppelt so groß ist wie bei einer Atmosphäre Druck. Bei einer Atmosphäre Druck haben 80 %iger und 50 %iger Sauerstoff in der eingeatmeten Luft nur unbedeutende Wirkungen auf den Hirnkreislauf (63).

Andererseits ist von KETY u. SCHMIDT (zit.nach 63) gefunden worden, daß Verminderung des arteriellen pO_2 durch Einatmung von 10 %igem Sauerstoff einen deutlichen Anstieg des cerebralen Blutstromes um fast 50 % und einen beachtlichen Abfall des cerebrovaskulären Widerstandes hervorruft. Diese Veränderungen traten auf, obwohl der mittlere arterielle Blutdruck deutlich abfiel, und obwohl die begleitende anoxische Hyperventilation eine schwache Hypokapnie und Alkalose hervorrief (63).

Da Sauerstoff genau wie Kohlendioxyd mit dem Stoffwechsel innig verbunden ist und auf den Hirnkreislauf derartig einwirkt, daß ein konstanter pO_2 im Hirngewebe aufrechterhalten wird, ist der Sauerstoff auch an den eventuellen chemischen Mechanismen zur Anpassung des Blutstromes an die Stoffwechselbedürfnisse des Gehirns beteiligt. Ein erhöhter cerebraler Stoffwechsel erniedrigt die Sauerstoff- und erhöht die Kohlendioxydspannung im Gehirn. Beide Effekte erweitern die Hirngefäße und erhöhen den cerebralen Blutstrom; auf diese Weise wird die O_2 -Zufuhr und der CO_2 -Abtransport

zum bzw. vom Gewebe weg beschleunigt (63).

Diese Befunde zeigen eine höhere Empfindlichkeit der Hirngefäße gegenüber CO_2 als gegenüber O_2 bei normaler oder erhöhter O_2 -Spannung. Die durch erhöhte Blut- pO_2 hervorgerufene Verengung der Hirngefäße ist nur geringfügig und ist vielleicht überwiegend durch eine begleitende Hypokapnie bedingt; sie reicht nicht an die durch Hypokapnie bei Hyperventilation hervorgerufene Vasokonstriktion heran und wird durch den vasodilatatorischen Effekt einer erhöhten CO_2 -Spannung bei weitem übertroffen (63). Bei zunehmender Hypoxämie steigt die Wirksamkeit einer erniedrigten Sauerstoffspannung ständig an, und die relative Bedeutung von O_2 und CO_2 erfährt eine allmähliche Umkehrung. Bei einem kritischen Grad von Anoxämie, schon fast bei Bewußtlosigkeit, ist schließlich der Einfluß des Sauerstoffes ausschlaggebend, und der des Kohlendioxyd kann vernachlässigt werden (15).

Im allgemeinen unterstützen die zur Verfügung stehenden Befunde die von GIBBS u. Mitarb. (26) vertretene Ansicht, daß normalerweise der cerebrale Blutstrom überwiegend vom Kohlendioxyd reguliert wird, um die Homöostase in Bezug auf das CO_2 des Hirngewebes aufrechtzuerhalten. Ein ähnlicher homöostatischer Mechanismus für Sauerstoff existiert, dieser tritt jedoch hauptsächlich nur im Notfall in Kraft; er ist nur wichtig für den Fall, daß die adäquate Sauerstoffversorgung des Gehirns bedroht wird.

c) Säuren, Basen und Elektrolyte

Säuren und Basen: Der Einfluß von Säuren und Basen auf den Hirnkreislauf ist noch nicht endgültig bestimmt worden. Erweiterung der Hirngefäße durch Säuren und Verengung durch Laugen sind bei Tieren berichtet worden; aber diese Effekte waren weder

beeindruckend noch gleichbleibend (44).

Frühe Untersuchungen an Tieren weisen darauf hin, daß Säuren die Hirngefäße ein wenig erweitern, und daß Laugen sie um ein geringes verengern (63).

Entgegengesetzte Resultate - jene von SCHIEVE u. WILSON (54) sind am bemerkenswertesten - beweisen nicht, daß diese frühen Befunde falsch sind, aber sie zeigen, daß andere Faktoren oft mit Acidose und Alkalose verknüpft sind; zum Beispiel können Veränderungen in der Blut- $p\text{CO}_2$ die Effekte des pH auf den Hirn-kreislauf, falls solche bestehen, überdecken. SCHIEVE u. WILSON unterscheiden in ihren Untersuchungen die Wirkungen der Kohlensäure von denen des pH; sie beweisen mehr oder weniger, daß CO_2 -Effekte nicht indirekt durch Veränderungen des pH vermittelt werden, und sie zeigen, daß die CO_2 -Spannung innerhalb nicht zu weit vom Normalen entfernten pH-Bereichen des Blutes ein stärkerer Regulator des cerebrovaskulären Tonus ist als der pH. Die Befunde von KETY u. Mitarb. (38) bei Fällen von diabetischer Acidose und Koma weisen darauf hin, daß die Wirkung des pH bei extremer Acidose, weit jenseits des von SCHIEVE u. WILSON untersuchten Grades, die Wirkungen des CO_2 übertreffen und die Hauptfaktoren für die Regulierung des cerebralen Gefäßtonus und Blutstromes werden können.

4.) Vasomotorischer Einfluß und neurogene Kontrolle

Zahlreiche anatomische Befunde haben bestätigt, daß die Dura-, Pia- und die intracerebralen Gefäße des Menschen und bestimmter Tiere nervös versorgt werden. Zu dieser Nervenversorgung gehören Markfasern, vermutlich sensorisch-afferent, und marklose Fasern, die, wie man annimmt, die neurale vasomotorische Regulation des cerebralen Kreislaufs vermitteln (siehe Abb. 3).

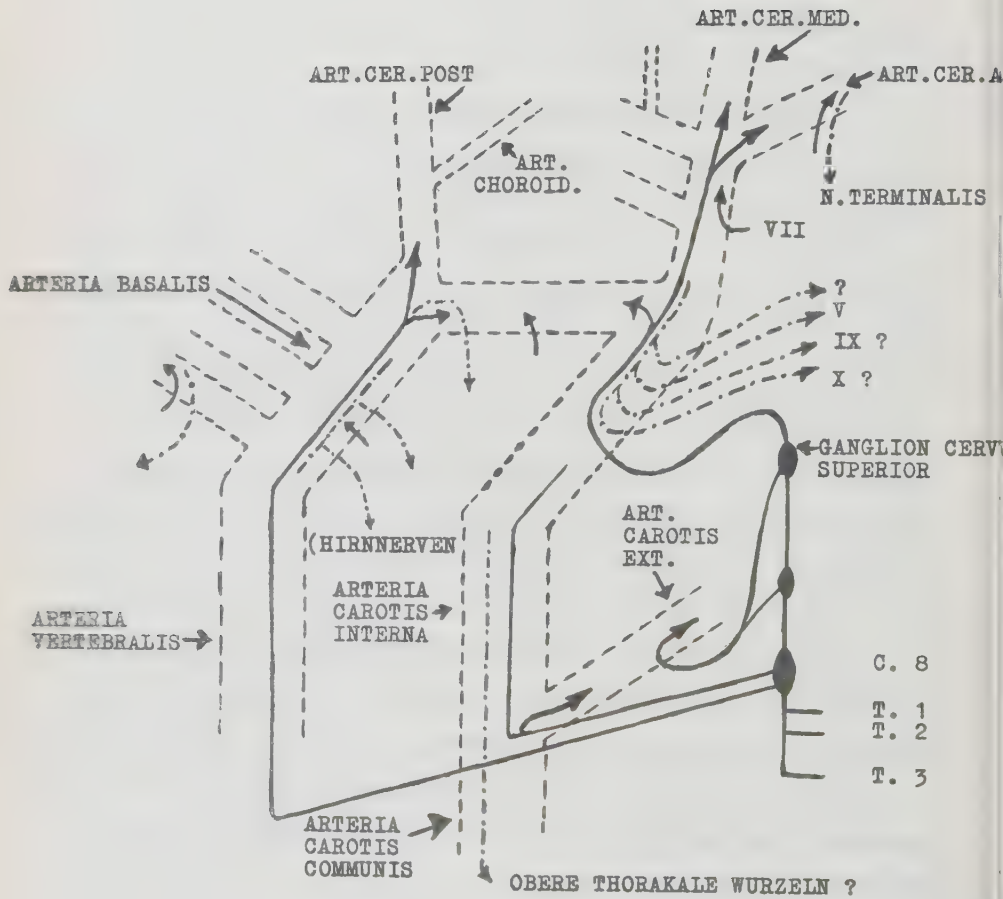


Abb. 3 Innervation der cerebralen Blutgefäße - mögliche anatomische Bahnen.

Efferente Nerven (—→) Afferente Nerven (---→)

Nach PATTERSON (48).

Perivaskuläre Nerven sind um intracerebrale Arteriolen von nur 25 bis 30 μ Durchmesser demonstriert worden, und es sind auch Nerven sympathischen und parasympathischen Ursprungs gefunden worden. Sympathische postganglionäre Fasern aus Synapsen im Ganglion stellatum und Ganglion cervicale superior und höchstwahrscheinlich auch in kleinen, intermediären Ganglien innerhalb des Nervus caroticus internus bilden die sympathischen Nervenplexus der Arteria vertebralis und A. carotis interna und des Circulus Willisii. Eine parasympathische, cerebral-vasodilatorische Bahn ist von CHOROSKI u. PENFIELD (13) entdeckt worden; ihre Fasern verlaufen vom Nervus facialis durch das Ganglion geniculatum, den Nervus petrosus superficialis major und dann durch einen bestimmten Ast dieses letzteren zu dem Plexus caroticus internus. Zusammen mit anderen Hirnnerven verlaufende Fasern sind beobachtet worden, aber diese haben vielleicht sensorische Funktionen. Die Befunde über die funktionelle Bedeutung der neuralen vasomotorischen Bahnen sind jedoch noch sehr umstritten (63).

Durch künstliche Reize hervorgerufene neuro-vasomotorische Effekte sind an Versuchstieren wiederholt demonstriert worden. Verengung der Pia-Arterien im ipsilateralen parietalen Bereich sind von FORBES u. Mitar. (25) bei Reizung des sympathischen Halsnerven bei Katzen, Hunden und Affen direkt beobachtet worden. Die sympathischen Fasern, die diesen Effekt vermitteln, verlaufen durch das Mittelohr in enger Verbindung mit den Nervi carotico-tympanici; sympathische Fasern, die über das Ganglion stellatum oder über den Plexus vertebralis verlaufen, hatten keinen Einfluß. Andererseits verursachten Durchtrennung des sympathischen

Halsstranges und Exstirpation des Ganglion cervicale superior weder eine Erweiterung der Gefäße noch, nach einem für die Degeneration der Nervenendigungen nötigen Intervall, eine erhöhte Empfindlichkeit der Arterien gegenüber Adrenalin.

Neurale vasodilatorische Effekte sind im parietalen Bereich beim Affen und bei der Katze durch ein "Piafenster" beobachtet worden, und zwar bei Reizung des Nervus facialis nahe an der Medulla oblongata (14) oder am Ganglion geniculatum (25).

Mittels eines in die Hirnsubstanz eingeführten "thermocouple" haben SCHMIDT u. Mitarb. (zit.nach 63) bei Reizung des cervicalen sympathischen Nerven eine Verringerung des Blutstromes im parietalen Cortex und Hypothalamus der Katze und in der parietalen Rinde des Kaninchens feststellen können; in der Medulla, der Brücke und der occipitalen Rinde der Katze hingegen konnten keine derartigen Wirkungen beobachtet werden. Die Technik des Thermocouple hat gezeigt, daß man durch Reizung des Nervus facialis einen erhöhten Blutstrom in der parietalen Rinde der Katze hervorrufen kann. Man fand jedoch bei Reizung der vagodepressorischen oder der Nerven des Sinus caroticus keinen vasodilatorischen Effekt in der Medulla, dem Hypothalamus und der parietalen Rinde der Katze.

Aus der obigen Diskussion geht klar hervor, daß neurale vasomotorische Mechanismen in der cerebralen Gefäßarchitektur existieren, zumindest unter Laboratoriumsbedingungen, aber ihre Rolle für die Regulation des cerebrovaskulären Tonus ist noch unklar. Die Befunde sprechen gegen jeglichen neurogenen vaso-konstriktorischen Dauertonus, der durch den Halssympathicus vermittelt wird; ebenso gibt es keinen überzeugenden Beweis für einen neuralen vasodilatorischen Dauertonus. Die Möglichkeit

bleibt jedoch offen, daß die neuralen vasomotorischen Mechanismen für die örtliche Anpassung oder für lokale Eigenreflexe innerhalb des cerebralen Kreislaufs eine Rolle spielen, aber diese Frage ist noch nicht geklärt (63).

Die Befunde einer neurogenen Kontrolle, welche aus verschiedenen Quellen stammen, können folgendermaßen kurz zusammengefaßt werden. Bis zu einem gewissen Ausmaße existiert höchstwahrscheinlich eine neurogene Kontrolle über das cerebrale Gefäßbett, aber diese Kontrolle ist schwach. Sie kann bei der Feineinstellung beteiligt sein, aber sie ruft keinen größeren Wechsel im cerebralen Gefäßwiderstand hervor. Perivaskuläre Nerven mögen bei der lokalen Gefäßkontrolle innerhalb des Gehirns eine Rolle spielen, aber die Natur dieser Rolle ist bisher noch spekulativ (48).

Entsprechend unseren jetzigen Kenntnissen scheint die normale Regulation des Hirnkreislaufs hauptsächlich von zwei Faktoren abhängig zu sein, welche beide die Aufrechterhaltung eines konstanten cerebralen Blutstromes oder der chemischen Homöostase innerhalb des Gehirns zum Zwecke haben. Erstens wird der mittlere arterielle Blutdruck durch nervöse vasomotorische Reflexe vom barorezeptorischen Typ auf Schädelhöhe konstant gehalten. Die Hirngefäße, welche offensichtlich von solchen neuralen vasomotorischen Mechanismen unabhängig sind, werden, einzeln genommen, von den durch diese Reflexe hervorgerufenen vaskulären Eigenregulierungen nicht betroffen. Das bedeutet, daß der Blutstrom des Gehirns unter Umständen auf Kosten von anderen Geweben aufrechterhalten werden kann. Zweitens wird der Tonus der Hirngefäße durch chemische Substanzen, welche am Stoffwechsel

beteiligt sind, derartig reguliert, daß innerhalb des Gehirns in Bezug auf diese Substanzen eine chemische Homöostase aufrechterhalten wird.

Als ein Resultat dieses homöostatischen Mechanismus ist der cerebrale Blutstrom an lokale Stoffwechselbedürfnisse sowie auch an funktionelle Aktivität angepaßt. Darüber hinaus bietet die chemische Regulation des cerebralen Gefäßtonus eine hinreichend wirksame Sicherung, zumindest gegen geringere Veränderungen des arteriellen Blutdruckes. Der Hirnkreislauf ist daher ausreichend mit Mechanismen versorgt, um seine Konstanz aufrechtzuerhalten; aber er kann durch verschiedene Faktoren, z.B. durch Medikamente, welche auf diese Mechanismen einwirken, beeinflußt werden (63).

III. EINFLUSS VON MEDIKAMENTEN AUF DEN HIRNKREISLAUF

Der Literatur kann entnommen werden, daß nahezu sämtliche klinisch gebräuchlichen vasoaktiven Pharmaka hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Hirnkreislauf untersucht worden sind. Es würde den Rahmen dieser Arbeit beträchtlich überschritten haben, wenn hier eine vollständige Aufzählung stattfinden würde. Die vorliegende Untersuchung beschränkt sich daher absichtlich auf:

- 1) Medikamente mit depressorischer Wirkung auf das Zentralnervensystem,
- 2) Hormone, 3) Sympatholytica, 4) Ganglienblocker und
- 5) Antihypertonische Mittel.

(Hinsichtlich der Wirkung von Sympathomimetika, Parasympathomimetika, ganglienerregenden Mitteln, postganglionär cholinergisch blockierende Pharmaka, neuromuskulär blockierenden Mitteln, zentralnervösen Stimulantien, Xanthinderivaten, Vasodilatoren und Spasmolytika darf auf LASZIO, J.D. (42), Inaugural-Dissertation, Mainz, 1962, verwiesen werden).

1.) Medikamente mit depressorischer Wirkung auf das Zentralnervensystem

a) Allgemeine Anaesthetica

Über die Wirkungen von allgemeinen Anaesthetica auf die Hirndurchblutung gibt es nur sehr wenige Angaben. Tierexperimente werden gewöhnlich unter Anaesthetie durchgeführt, so daß der Vergleich mit dem nicht anaesthetisierten Zustand schwierig ist, oder eine Anaesthetie wird in Gegenwart einer anderen untersucht. Die verfügbaren experimentellen Befunde lassen vermuten, daß die meisten flüchtigen Allgemeinanaesthetica die Hirngefäße erweitern. Diese Resultate müssen aber mit Vorbehalt aufgenommen werden, denn in den meisten Untersuchungen wurde nur in geringem Ausmaße versucht, die Wirkungen der sekundären Atmungseinschränkung zu kontrollieren oder zu bestimmen, die bei Allgemeinanaesthetie leicht vorkommen und eine Erweiterung der Hirngefäße verursachen können (55).

Die die Hirngefäße erweiternden Eigenschaften des Äther (Diäthyl-Äther) sind durch viele Techniken demonstriert worden. KETY (zit.nach 63) hat die Stickoxydultmethode bei verschiedenen Menschen unter Äther-Anaesthetie angewendet; er hat gefunden, daß trotz erniedrigtem Hirnstoffwechsel die Hirndurchblutung ungefähr 20 % höher war als der Mittelwert bei normalen, nicht anaesthetisierten Menschen.

Wenn man Anaesthetie bis zu einer Depression der Atmung verabreicht, verursachen alle zweifellos eine Erweiterung der Hirngefäße und steigern die Hirndurchblutung wegen der daraus regulierenden CO₂-Retention und des O₂-Mangels (63).

Divipon-Natrium (Hexobarbital-Na)⁺) ruft dieselben Veränderungen hervor wie Äther (6).

FINESINGER u. COBB (22) haben beobachtet, daß Chloroform die Pia-gefäße erweitert, und daß das Hirnvolumen sowohl durch Chloroform als auch durch Chloralose vergrößert wird, wahrscheinlich wegen der Erweiterung der Hirngefäße und des erhöhten Blutgehaltes des Gehirns.

Amylenhydrat (tertiärer Amylalkohol) erweitert die Pia-gefäße, aber dies kann sekundär durch einen Abfall des Blutdruckes hervorgerufen werden (24).

Avertin (Tribromäthanol) in Amylenhydrat gelöst, ruft nach SOHLER u. Mitarb. (61) eine deutliche und verlängerte Erweiterung der Pia-gefäße hervor, während es nach FINESINGER et al. (22) eindeutig eine Vasokonstriktion trotz eines Absinkens des Blutdrucks bewirkt.

Anaesthesie mit Barbituraten und ihr Einfluß auf den Hirnkreislauf ist sowohl bei Tieren als auch beim Menschen eingehend untersucht worden. Bei Tierexperimenten überdecken sich die depressorischen Wirkungen der vorher angewendeten Anaesthetica und /oder der chirurgische Eingriff mit den Korrelationen zwischen verabreichter Dosis, Wirkungen auf die Hirnaktivität und Einfluß auf den Hirnkreislauf. Das ist vielleicht der Grund dafür, daß alle möglichen cerebrovaskulären Effekte, nämlich teils keinerlei Wirkung, teils Vasokonstriktion oder Vasodilatation, den Barbituraten zugeschrieben worden sind (63).

Amytal-Na (Amobarbital) und Luminal-Natrium (Phenobarbital-Na) erweitern nach WOLFF (64) die Piaarterien, während SOHLER et al. (60) feststellten, daß Nembutal-Na (Pentobarbital-Na) nur geringe Wirkung besitzt.

⁺) Siehe Pharmakaverzeichnis Seite 62

Neuere Untersuchungen haben die Wirkung der Barbiturate auf den Hirnkreislauf geklärt. KETY u. Mitarb. (40) haben beim relativ normalen Menschen mit der Stickstoffoxydulmethode gezeigt, daß die Barbiturate Luminal (Phenobarbitalum), Trapanal (Thiopental-Na) und Amytal (Amobarbital) bei einer Dosis, die für eine Sedation ausreicht, aber keine Bewußtlosigkeit hervorruft, keine merklichen Wirkungen auf den Hirnkreislauf und den Stoffwechsel aufweisen. Bei anaesthetisierenden Dosen fanden KETY et al. jedoch, daß der O_2 -Verbrauch des Gehirns immer verringert wird, und daß die Hirndurchblutung unverändert, vermindert oder erhöht sein kann.

Es gibt keine Befunde von quantitativen Untersuchungen, daß Barbiturate, selbst bei einer für eine Narkose ausreichenden Dosis, irgendeine spezifische direkte Wirkung auf das cerebrale Gefäßsystem ausüben; irgendwelche durch die Barbiturate bewirkten Veränderungen des Hirnkreislaufes werden sekundär durch einige ihrer anderen Wirkungen hervorgerufen. Obwohl die Barbiturate kaum ein typisches Beispiel geben, ist es sehr wahrscheinlich, daß die meisten Allgemeinanaesthetica den Hirnkreislauf auf ähnliche Weise beeinflussen. Wohl mit Ausnahme des Äthers, der eine spezifische vasodilatatorische Wirkung auf das Gehirn zu haben scheint, gibt es keinen Hinweis dafür, daß die anderen irgendeine größere direkte Wirkung auf den Hirnkreislauf haben als die Barbiturate. Ein Einfluß, welchen sie eventuell haben können, ist wohl hauptsächlich sekundär auf ihre Wirkung auf den Blutdruck, den Hirnstoffwechsel und die Atemgasspannung im Blut zurückzuführen (63).

b) Lokalanaesthetica

SCHEINBERG u. Mitarb. (52) untersuchten die Wirkungen von Lokalanaesthetica Novocain (Procain) auf den menschlichen Hirnkreislauf. Intravenöse Infusionen von 0,75 g über eine Zeit von 20 Minuten veränderten den arteriellen Blutdruck, die Hirndurchblutung oder den Sauerstoffverbrauch des Gehirns nicht.

c) Betäubungsmittel (Narcotica)

Betäubungsmittel, sowohl natürliche als auch synthetische, scheinen nur einen geringen Einfluß auf den Hirnkreislauf zu haben; falls sie überhaupt einen Effekt aufweisen, so ist es wahrscheinlich nicht direkt, sondern sekundär durch ihre Wirkung auf andere Funktionen hervorgerufen, wie z.B. auf die pulmonale Ventilation. Die Alkaloide des Opiums, nämlich Morphin und Codein, sollen die Hirngefäße erweitern, die Hirndurchblutung reduzieren oder auch nur einen geringen oder keinen Effekt haben können (63).

ABREU u. Mitarb. (1) haben beim Menschen mit Hilfe der Stickoxydulmethode gezeigt, daß 20 Minuten nach intramuskulärer Injektion von 10 mg Morphinsulfat keine signifikanten Veränderungen im Hirnkreislauf oder -stoffwechsel auftraten. ABREU u. Mitarb. (2) berichteten ebenfalls, daß eine intramuskuläre Injektion von 5 mg Polamidon (Methadon) (ein synthetisches Narkoticum) keinen merklichen Effekt auf den Hirnkreislauf und Stoffwechsel zur Folge hatte.

Nach unseren heutigen Kenntnissen scheinen Morphin und andere ähnliche Betäubungsmittel keinen signifikanten direkten Effekt auf den Hirnkreislauf zu besitzen; aber als eine Folge des

hemmenden Einflusses auf die Atmung und der CO_2 -Retention, welche hierbei oft auftritt, können die Hirngefäße erweitert und die Durchblutung erhöht werden (63).

d) Äthylalkohol

Periphere Vasodilatation, besonders in der Haut, ist eine der Hauptwirkungen von Äthylalkohol in mittleren Dosen (11).

FAZEKAS u. Mitarb. (19), welche die Stickoxydulmethode anwendeten, konnten zeigen, daß Äthylalkohol (intravenös injiziert und in einer Dosis, die den Alkohol-Blutspiegel auf 200 mg % erhöht) keinen deutlichen Effekt auf die Hirndurchblutung, den Stoffwechsel und den Gefäßwiderstand besitzt.

Im Gegensatz zu den Wirkungen von nur schwach berauschenden Dosen von Alkohol ist eine schwere Alkoholvergiftung mit deutlichen Veränderungen des Hirnkreislaufs und des Stoffwechsels verbunden. Offensichtlich treten die Wirkungen einer Alkoholinjektion auf den Hirnkreislauf nur dann auf, wenn die Dosis groß genug ist, um die Funktionen des Zentralnervensystems zu unterdrücken; und dann werden diese Effekte wahrscheinlich sekundär durch die Depression der Atmung hervorgerufen (63).

2.) Hormone

a) Schilddrüsenhormon

Aus den Untersuchungen von SENSENBACH u. Mitarb. (56) geht hervor, daß der Hirnkreislauf an den gesamten haemodynamischen Veränderungen teilnimmt, die bei Über- und Unterfunktion der Schilddrüse auftreten. In diesen Arbeiten wurde festgestellt, daß der Hyperthyreoidismus mit einer Erhöhung der Hirndurch-

blutung und einer Verminderung des cerebrovasculären Widerstandes verbunden ist und bei Myxoedem entgegengesetzte Veränderungen auftreten. In beiden Fällen tritt nach wirksamer Therapie eine Wiederherstellung der normalen Schilddrüsenstoffwechsellage ein, die zur Folge hat, daß sich auch die Hirnkreislauf-funktion wieder normalisiert.

Diese Arbeiten brachten jedoch keinen Beweis, daß das Schilddrüsenhormon eine spezifische Wirkung auf den Hirnkreislauf ausübt, da diese Veränderungen auch bei Abwesenheit wesentlicher Bestandteile des Blutes vorkommen, die für die spezifische Regulation des cerebrovasculären Tonus und die Hirndurchblutung als wichtig bekannt sind. Auch scheint es, daß das Schilddrüsenhormon keinen Einfluß auf den Hirnsauerstoff- und -glucoseverbrauch hat, da diese Funktionen sowohl bei Hyperthyreoidismus als auch bei Myxoedem normal sind.

Offenbar gehen die Hirnkreislaufveränderungen, die mit einer wechselnden Schilddrüsenfunktion verbunden sind, dem dabei gleichfalls veränderten Schlagvolumen des Herzens und der Durchblutung der anderen Organe und Gewebe parallel. Ungleich den Verhältnissen in anderen Geweben, ist der Stoffwechsel des Gehirns unverändert; somit ist dieser für die Hirnkreislaufveränderungen nicht verantwortlich (63).

b) Insulin

Über die Wirkung des Insulins auf den Hirnkreislauf und -Stoffwechsel liegen keine neueren Untersuchungen vor. 1948 veröffentlichte KETY mehrere Arbeiten über Insulin und Hirnkreislauf.

Mit Hilfe der Stickoxydulmethode haben KETY u. Mitarb. (40) gezeigt, daß die Verabreichung von Insulin, selbst in Dosen, die hypoglykämischen Schock erzeugen und die den Hirnstoffwechsel auffallend herabsetzen, auf den Hirnkreislauf keine Wirkung ausübt.

Es wurde auch gezeigt, daß bei Insulinmangel, wie z.B. bei dekompensiertem Diabetes, signifikante Veränderungen im Hirnkreislauf auftreten, die aber nicht die direkte Folge des Insulinmangels sind, sondern eher den damit verbundenen Veränderungen des Säuren-Basen-Gleichgewichtes und dem Blutkohlensäure-Partialdruck zugeschrieben werden müssen. KETY (38) schließt aus diesen Untersuchungen, daß das diabetische Koma verbunden mit und wahrscheinlich die Folge einer 40 %-igen Verminderung des Hirnsauerstoffverbrauchs ist, die trotz einer vergrößerten Hirndurchblutung und normaler arterieller Sauerstoffsättigung zustande kommt. Die Herabsetzung des Hirnsauerstoffverbrauches bezieht sich z.T. auf die Acidose und noch bedeutsamer auf die Ketose im diabetischen Koma, obwohl andere Faktoren, die bis jetzt wenig definiert sind, auch zweifellos eine Rolle spielen.

c) ACTH und adrenocorticoide Steroide

Zahlreiche Untersuchungen liegen über die Wirkungen von Nebennierenrindenhormonen auf den Hirnkreislauf vor. Die Wirkungen von Cortison und adrenocorticotropem Hormon (ACTH) wurde von SENSENBACH u. Mitarb. (57) untersucht. Diese fanden, daß bei einer untersuchten Gruppe von Patienten bevor, während und nach einer längeren täglichen Verabreichung von 100-200 mg Cortison oder 10-20 mg ACTH, der mittlere arterielle Blutdruck

und der cerebrovasculäre Widerstand gesteigert waren, sowohl bei den Patienten, die mit Cortison, als auch bei denen, die mit ACTH behandelt worden waren. Die mittlere Hirndurchblutung und der Sauerstoffverbrauch blieben konstant.

BENTNICK u. Mitarb. (8) untersuchten die Wirkung von Desoxycorticosteronglucosid auf den Hirnkreislauf mit Hilfe der Stickoxydulmethode von KETY und SCHMIDT. Und zwar zeigte sich, daß die Verabreichung dieses Medikamentes einen Anstieg der Zuckerkonzentration in den Hirnvenen erzeugte, die den arteriellen Spiegel übertraf. Sie zeigten, daß dieses Medikament keine Wirkung auf die Hirndurchblutung und den Sauerstoffverbrauch hatte.

Weiterhin wurde die Auswirkung der Adrenalektomie genau untersucht. Bei den Untersuchungen an Ratten fanden BERGEN und seine Mitarbeiter nach totaler Adrenalektomie eine Verminderung der Hirndurchblutung von 61 % und eine Herabsetzung des Hirnsauerstoffverbrauches von 46 %. Diese Auswirkungen sind aber schnell rückgängig zu machen bzw. zu normalisieren nach Gabe von Nebennierenrindenextrakt, Pregnenalon oder Cortison (9).

Die Bewertung dieser Resultate ist jedoch nicht eindeutig, da es unwahrscheinlich ist, richtige Ergebnisse mit den benutzten Methoden zur Messung der Hirnfunktion zu bekommen (63).

HAFKENSCHIEL et al. (31) fanden bei Menschen mit essentieller Hypertonie, deren mittlerer arterieller Blutdruck und cerebrovasculärer Widerstand bei diesem Krankheitsbild erhöht war, eine Erniedrigung dieser beiden bis nahe zur Norm bei 90 % Adrenalektomie. Die Hirndurchblutung war schwach erhöht und der Sauerstoffverbrauch unverändert.

d) Sexualhormone und verwandte Verbindungen

GORDON u. ADAMS (28) fanden bei jugendlichen Patienten, die an einem praeadoleszenten Eunuchoidismus litten, auffallend hohe Werte der Hirndurchblutung und des Hirnsauerstoffverbrauches. Diese Autoren sind der Meinung, daß diese Werte die Folge des Mangels von Sexualhormonen sind, da diese, wie sie meinen, normalerweise eine "Bremswirkung" auf den Stoffwechsel und folglich auf den Blutstrom zum Gehirn haben.

GORDON (27) fand, daß ein Progesteronderivat Presuren die Hirndurchblutung und den Hirnsauerstoffverbrauch vermindert und beim Menschen gleichzeitig narkotisch wirksam ist.

Die Untersuchungen des gleichen Autors bei der Beobachtung von Kastrationen erwachsener Männer führte zu entgegengesetzten Ergebnissen (27) .

e) Hypophysenhinterlappenhormon

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Wirkung der Hypophysenhinterlappenhormone auf den Hirnkreislauf sind sehr widerspruchsvoll. Auf Grund von direkten Beobachtungen bei Tieren wurde beschrieben, daß sowohl Hypophysenhinterlappenextrakt als auch Vasopressin lokal appliziert und intravenös verabreicht einmal keinen Einfluß auf die Piagefäße haben, sie verengern können, sie erweitern können oder beides erzielen. Die Ergebnisse legen nahe, daß die Wirkung der Hypophysenhinterlappenhormone auf die Hirndurchblutung von begleitenden Veränderungen des arteriellen Blutdruckes abhängen (63).

3.) Sympatholytica

a) Die natürlichen Secale-Alkaloide

Die natürlichen Secale-Alkaloide haben außer ihren adreno-lytischen Eigenschaften die Fähigkeit glatte Muskulatur zu reizen und Blutgefäße zu verengern; trotz dieser Wirkung gibt es aber keine überzeugenden Beweise, daß sie in mäßigen Dosen einen Einfluß auf den Hirnkreislauf haben (63).

LENNEX u. Mitarb. (43) geben an, mit Hilfe des thermoelektrischen Blutstromregistrierapparates (thermoelectric flow recorder) in der Vena jugularis interna beim Menschen einen qualitativen Beweis erlangt zu haben, der angibt, daß therapeutische Dosen von Gynergen (Ergotamintartrat) die Hirndurchblutung steigern.

b) Die dihydrierten Secale-Alkaloide

HAFKENSCHIEL u. Mitarb. (30) untersuchten die Wirkung dihydrierter Secale-Alkaloide. Sie fanden, daß Dihydroergocornin (DHO - 180) in Dosen von 0,3 - 0,5 mg intramuskulär verabreicht, bei Normotonikern eine signifikante Herabsetzung des arteriellen Blutdruckes verursacht, die Hirndurchblutung wegen einer gleichzeitigen Verminderung des cerebrovasculären Widerstandes nahezu unverändert bleibt. Der Hirnsauerstoffverbrauch blieb konstant.

Der Klärung der Wirkungen der dihydrierten Secale-Alkaloide auf den Hirnkreislauf dienten auch die Beobachtungen während der Abnahme des arteriellen Blutdruckes durch die Mittel, die kaum eine direkte Wirkung auf die Gehirngefäße haben dürften, nämlich der differentiale spinale Block, starke spinale Anaesthetie und thoracolumbale Sympathektomie (63).

Es wurde auch vorgeschlagen, daß die cerebrovasculäre Entspannung, die durch die dihydrierten Secale-Alkaloide hervorgerufen wird, eine unspezifische Antwort sein mag auf die Hypotension, gesteuert durch die chemischen Mechanismen, die für eine cerebrale Homöostase sorgen (63).

HEYCK (33) untersuchte den Einfluß gefäßaktiver sympathicolytischer Medikamente auf die Hämodynamik und den Sauerstoffverbrauch des Gehirns bei cerebrovasculären Erkrankungen. Der Einfluß eines gefäßaktiven sympathicolytischen Medikamentes mit Wirkung auf das cerebrale Durchblutungsvolumen des Menschen ist offensichtlich abhängig vom Ausgangswert, d.h. von dem jeweiligen Durchblutungsvolumen zu Beginn der Versuche. Dies konnte am Beispiel des Hydergin nachgewiesen werden. Frühere Untersuchungen mit dieser Droge haben bereits gezeigt, daß bei Kranken ohne cerebrale Symptome und mit normalen Ausgangsdurchschnittswerten des Hirndurchblutungsvolumens sowohl im akuten als auch im chronischen Versuch keine signifikanten Änderungen der Durchblutungsgröße des Gehirns erzielt wird. Es kommt lediglich zu einer Senkung des Gefäßwiderstandes, die aber nicht organspezifisch ist. Die Untersuchungen von HEYCK an Kranken mit cerebrovasculären Störungen bestätigen diese Beobachtung, d.h. auch bei Fällen dieser Krankheitsgruppe wird das cerebrale Durchblutungsvolumen unter Hydergin nicht gesteigert, wenn die Ausgangswerte innerhalb der Norm liegen. Bei erhöhten Ausgangswerten des Hirndurchblutungsvolumen, wie sie auch bei Cerebralsklerotikern mit Hochdruck gelegentlich, wenn auch nicht in der Mehrzahl, gefunden werden, bewirkt das Hydergin sogar eine Senkung der Hirndurchblutungsgröße.

Andererseits kommt es unter Hydergin zu einer eindeutigen Steigerung des Hirndurchblutungsvolumen bei Kranken mit cerebrovasculären Leiden, bei denen die Ausgangswerte des Hirndurchblutungsvolumen auf Grund ihres Leidens bereits unter der Norm liegen, was bei der Mehrzahl der hier untersuchten Kranken der Fall war. Dies trifft für den Hydergintest sowohl im akuten als auch im chronischen Versuch zu, nur ist der Effekt bei der letzteren Versuchsreihe wesentlich signifikanter (33).

Aus diesen Beobachtungen ist der Schluß zu ziehen, daß klinisch-pharmakologische Untersuchungen über cerebralgefäß-erweiternde Medikamente auch mit der Stickoxydulmethode einer Berücksichtigung der spezifischen Krankheitssituation und der Beachtung der Ausgangswerte bedürfen.

Schließlich ist noch zu dem Problem der cerebralen Sauerstoffaufnahme Stellung zu nehmen, da der wesentliche Zweck einer Gefäßtherapie die Verbesserung des cerebralen Stoffwechsels ist. Die Untersuchungen von HEYCK mit dem Hydergin zeigen, daß eine Steigerung der Hirndurchblutung im akuten Test meist mit einer entsprechenden Senkung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz einhergeht und damit eine nachweisbare sofortige Steigerung der cerebralen Sauerstoffaufnahme nicht zustande kommt; jedenfalls ist diese größenmäßig nicht signifikant. Offensichtlich reagiert das Parenchym nicht sofort auf ein Mehrangebot von Blut, die Sauerstoffausschöpfung ändert sich nicht. So fällt auch meist entsprechend der Mehrdurchblutung die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz ab. Dagegen zeigt der chronische Versuch bei einem verminderten Ausgangswert des cerebralen Sauerstoffverbrauches einen recht signifikanten Anstieg der

cerebralen Sauerstoffaufnahme, indem die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz wesentlich geringer abfällt, als dies bei Steigerungen der Hirndurchblutung im akuten Versuch der Fall ist.

Diese Sachlage ergibt sich zusammenfassend aus den Mitteilungen der Messungen von HEYCK mittels der Stickstoffoxydulmethode bei 33 Kranken mit chronischen cerebrovasculären Leiden vor und nach Anwendung der sympathicolytischen Droge Hydergin.

Der akute Test zeigte eine deutliche Abhängigkeit der Wirkung dieses Medikamentes vom jeweiligen Ausgangswert des Hirndurchblutungsvolumens. Liegt dieser unter der Norm, kommt es überwiegend zu einer Steigerung der Hirndurchblutung. Bei Ausgangswerten über der Norm bewirkt Hydergin vorwiegend eine Senkung der Durchblutung. Im chronischen Versuch an 12 Kranke.. mit erniedrigtem Ausgangswert kommt es unter längerer, intensiver Hyderginbehandlung zu einer deutlich signifikanten Steigerung der Hirndurchblutung und der cerebralen Sauerstoffaufnahme (33).

c) Imidazolderivate (Tolazolin u. Phentolamin)

CHOLST et al. (12) fanden Beweise für die Erweiterung der Retinagefäße beim Menschen nach Verabreichung von Priscol (Tolazolin).

Demgegenüber konnten SCHEINBERG u. Mitarb. (50) nach intravenösen Gaben von Priscol keine signifikante Änderung des Hirnkreislaufes und der Hirnstoffwechselfunktionen finden.

BERNSMEIER (10) fand, daß Regitin (Phentolamin) scheinbar keine entscheidende Wirkung auf den Hirnkreislauf hat.

Bei Patienten mit Mitralstenose entdeckten DEWAR et al. (16), daß die intravenöse Gabe von 20 bis 30 mg Priscol die Gehirndurchblutung um 25 % zu erhöhen vermag, trotz eines leichten aber deutlichen Abfalls des arteriellen Blutdruckes.

4.) Ganglienblocker

Die Untersuchungen über die Wirkungen von Ganglienblockern auf den Hirnkreislauf sind sehr zahlreich, besonders beim Menschen. Einige der wichtigsten sind Hexamethonium (Hexamethonium-Br), Arfonad (Trimetaphan-d-campher-sulfonat), Pendiomid (Azamethonium-Br) Etamon Chloride (Tetrylammoniumchlorid).

Es ist unnötig, jedes Medikament einzeln zu besprechen, da sie alle den Hirnkreislauf nur indirekt und sekundär durch ihre Wirkungen auf den arteriellen Blutdruck beeinflussen.

Nach MOYER u. Mitarb. (45) hängen die auftretenden Veränderungen des Hirnkreislaufes nur vom Grad der Hypotonie ab, ganz gleich, welches Medikament oder welche Dosis im einzelnen angewandt wurde.

FINERTY u. Mitarb. (23) führten Experimente durch, bei welchen sie eine Kombination von Hexamethonium-Gabe und Kopfhochlagerung (head-up tilting) anwendeten; sie konnten den arteriellen Blutdruck so weit erniedrigen, daß Bewußtlosigkeit auftrat, da eine für die Aufrechterhaltung des Bewußtseins nötige Hirndurchblutung nicht länger aufrechterhalten werden konnte.

Auf der anderen Seite sind DEWAR, OWEN u. JENKENS (16) der Meinung, daß Hexamethonium die Hirndurchblutung nicht verringert. Der Grund hierfür ist folgender: wenn der Blutdruck durch Ver-

abreichung von Hexamethonium abfällt, werden die Lumina der Hirngefäße entsprechend vergrößert.

MOYER et al. (45) führten jedoch Untersuchungen durch, bei welchen sie fanden, daß Ganglienblocker signifikante Reduktionen in der Hirndurchblutung und im Sauerstoffverbrauch hervorriefen, und daß bei Normotonikern Zeichen von cerebraler Hypoxie auftraten, wenn ihr arterieller Mitteldruck auf 55 bis 60 mm Hg erniedrigt wurde. Infusionen von blutdrucksteigernden Mitteln wie z.B. Norepinephrin erhöhten dann den Blutdruck und die Hirndurchblutung wieder bis zu Normalwerten.

Viele Autoren schließen hieraus, daß Ganglienblocker den Hirnkreislauf tatsächlich verändern, aber nur sekundär durch ihre Wirkungen auf den Blutdruck. Bei geringem Absinken des arteriellen Blutdruckes tritt eine kompensatorische Verminderung des cerebrovaskulären Widerstandes auf, um die Hirndurchblutung aufrechtzuerhalten. Bei einem stärkeren Grad von Hypotonie können die kompensatorischen Mechanismen, die höchstwahrscheinlich chemischer Natur sind, versagen, und es können Zeichen einer cerebralen Ischämie und Bewußtlosigkeit auftreten (63).

5.) Antihypertonische Mittel

Die Wirkungen von chemisch und pharmakologisch verschiedenen antihypertonischen Mitteln (Veratrum viride Alkaloide, Apresolin, Serpasil und Hexamethonium) auf den Hirnkreislauf bei 25 Hypotonikern werden in Tabelle V gezeigt. Die induzierte Hypotonie, die bei Verabreichung der Medikamente auftritt, wurde von einer deutlichen Reduktion des cerebrovaskulären Widerstands begleitet.

Die Hirndurchblutung und der cerebrale Sauerstoffverbrauch (Hirnstoffwechsel) wurden jedoch nicht erniedrigt, mit Ausnahme von Apresolin (Hydralazin). Dies war das einzige Mittel, welches die Hirndurchblutung trotz der induzierten Hypotonie erhöhte (1). Serpasil (Reserpine) eines der Alkaloide, welches klinisch wegen seiner antihypertonischen Eigenschaften wie auch wegen seiner beruhigenden Wirkung angewendet wird, zeigte keinerlei Effekte auf die Hirndurchblutung oder den Stoffwechsel (63).

KLEH u. FAZEKAS (41), die über wenigstens einen Monat hin- täglich 4 mg Serpasil per os verabreichten, bis eine maximale Blutdrucksenkung und eine geringere Sedation auftraten, fanden keinerlei Effekte. Die hypotonischen Wirkungen wurden durch eine Verminderung des cerebrovaskulären Widerstandes ausgeglichen, den Blutstrom konstant zu halten.

Medikamente	Dosis	Fälle	HDB	MABD	CVW	CMRO ₂
Veratrum viride Alkaloide	0,4-0,8 mg. I.V.	6	-	↓	↓	-
Apresolin	20 - 40 mg. I.M.	7	↑	↓	↓	-
Serpasil	5 mg. I.V.	4	-	↓	↓	-
	3-5 mg./Tag I.M. (1 Woche)	5	-	↓	↓	-
Hexamethonium		3	-	↓	↓	-

Tabelle V: Die Wirkungen von antihypertonischen Mitteln auf den Hirn-
kreislauf.

I.V.: Intravenös injiziert
I.M.: Intramuskulär injiziert
HDB: Hirndurchblutung
MABD: Mittlerer arterieller Blutdruck
CVW: Cerebrovaskulärer Widerstand

CMRO₂: Cerebraler Sauerstoff-
verbrauch (Hirnstoffwechsel)
- : Keine Veränderungen
↑ : Erhöht
↓ : Erniedrigt

Nach AIZAWA, TAZAKI und GOTOH (3).

C. ZUSAMMENFASSUNG:

Bei den referierten Untersuchungen über Einflüsse verschiedener Medikamente auf den Hirnkreislauf wurde unter besonderer Berücksichtigung der anglo-amerikanischen Literatur versucht, einen Überblick über den heutigen Stand dieses Forschungsgebietes zu geben.

Wie aus den vorangehenden Ausführungen hervorgeht, gibt es kein Medikament, welches einen großen Einfluß auf den Hirnkreislauf ausübt, oder mit anderen Worten, die Hirndurchblutung widersetzt sich artifiziellen Veränderungen in besonders grossem Maße.

Sowohl physiologisch als pharmakologisch ist die Hirndurchblutung kaum auf das Doppelte zu erhöhen oder herabzusetzen, selbst bei beträchtlichen Veränderungen der Blutspannung der Atemgase Sauerstoff und Kohlendioxyd, die die stärkste Wirkung auf den Hirnkreislauf zeigen. Diese Stabilität spiegelt zugleich die relative Unveränderlichkeit des Hirnstoffwechsels wider; sie ist durch eine Kombination von verschiedenen Mechanismen, die auf die bestimmenden Faktoren des Hirnkreislaufes wirken, bedingt.

Unter diesen Faktoren sind zunächst die pressorezeptorischen Reflexe, einschließlich der Rezeptoren in der Arteria carotis interna zu nennen, von denen ein mehr oder weniger konstanter Blutdruck im Hochdrucksystem aufrechterhalten wird. Die hierfür erforderlichen Regulationsvorgänge ziehen aber nicht Hirnblutgefäße zur allgemeinen Druckregelung mit heran.

Außer durch den arteriellen Mitteldruck wird der cerebrovaskuläre Widerstand besonders durch chemische Stoffwechselprodukte derartig verändert, daß die Homöostase der Hirndurchblutung durch die verschiedene Konzentration derselben bestimmt ist.

Diese regulierenden Vorgänge lassen sich mit dem der Technik entnommenen Beispiel der Regelmechanismen (Rückkoppelung; feedback principle) besonders gut darstellen.

Ein für den Regelzweck optimaler Sollwert wird eingestellt, und Abweichungen davon werden durch einen oder bei besser gesicherten Systemen durch mehrere Fühlorgane gemeldet. Die vom Sollwert nach oben oder unten abweichenden Istwerte müssen dann mit möglichst geringer Latenz durch sogenannte Stellmotoren auf den Sollwert zurückgeführt werden.

Auf die Blutversorgung des Gehirns übertragen würde das bedeuten, daß Abweichungen vom Sollwert einer guten, gleichmäßigen Hirndurchblutung sowohl durch Blutdruckregelmechanismen mit deren Rezeptoren- und Effektorensystem, als auch durch allgemeine lokale chemische vasomotorische Regler beim Gefäßgesunden schnell und wirksam ausgeglichen werden. Es gibt daher vorerst beim Gesunden keine Medikamente mit überzeugendem förderndem Einfluß auf den Hirnkreislauf, die Aussicht auf eine klinische Anwendung eröffnen.

Schlußfolgernd kann gesagt werden, daß aus den genannten Gründen die Hirndurchblutung auch beim Kranken durch Medikamente weniger leicht verändert wird als die Durchblutung anderer Organe. Eine Ausnahme von den hier diskutierten Mitteln bilden lediglich die dihydrierten Secale-Alkaloide (Hydergin)

bei Langzeitbehandlung, und das auch nur bei Kranken mit schon erniedrigten Ausgangswerten. Wirksamer als Pharmaka sind physiologische Regelungen, die bereits ihre Tätigkeit ausüben, wenn man eine medikamentöse Therapie am Hirnkreislauf versucht, und die mit den pharmakologischen Effekten interferieren oder diesen sogar entgegenwirken können.

Pharmakaverzeichnis

Handelsname	Chemische Bezeichnung	Internationaler Name
Amytal ⁺)	Isoamyläthylbarbitursäure	Amobarbital
Amytal-Na ⁺)	Natriumsalz der isoamyläthylbarbitursäure	Amobarbital-Na
Apresolin	1-hydrazinophtalazin	Hydralazin
Arfonad	d-3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-ketoimidazolido)-1,2-trimethylen-thiophanium-camphersulfonat	Trimetaphan-d-Campher-sulfonat
Avertin	B.B.B.-Tribromäthylalkohol	Tribromäthanol
Chloralose ⁺)	α -Monotrichloräthyliden-d-glukose	Chloralose
Cortison	17-Oxy-11-dehydro-corticosteron-azetat	Cortison
Desoxycorticosteron-glukosid	Glukosid des Δ^4 -pregnen-3,20-dion-21-ol	-----
Dihydroergocornin	-----	-----
Stamon Chloride ⁺)	Tetraäthylammoniumchlorid	Tetrylammoniumchlorid
Evipan-Natrium	Natriumsalz der Methyl-cyclohexenylmethylbarbitursäure	Hexobarbital Na
Gynergen	Aus dem Mutterkorn isoliertes Hauptalkaloid Ergotamin in Form seines Tartrates	Ergotamintartrat
Hexamethonium	Hexamethylen-bis-trimethylammoniumbromid	Hexamethonium Br
Hysergin	Dihydroergocornin, -cristin und -kryptin zu gleichen Teilen als Methansulfonate	Hydergin
Luminal	Phenyläthylbarbitursäure	Phenobarbital
Luminal-Natrium	Natriumsalz der Phenyläthylbarbitursäure	Phenobarbital Na

Handelsname	Chemische Bezeichnung	Internationaler Name
Nembutal Na ⁺)	Natriumsalz der 5-äthyl-5 (Methylbutylbarbitursäure)	Pentobarbital Na
Novocain	Salze des p-Amino-benzoyl- diäthylaminoäthanolis	Procain
Pendiomid	N,N,N',N'-5-Pentaamethyl-N,N'- diäthyl-3-azapentylen-1,5-di- ammoniumdibromid	Azamethoniumbromid
Polamidon	2-Dimethylamino-4,4-diphenyl- heptanon-(5) hydrochlorid	Methadon
Presuren	21-Hydroxy-pregnan-3,20-dion- hemisuccinat als Natriumsalz	Progesteronderivat
Priscol	Hydrochlorid des 2-Benzyl-2- imidazolin	Tolazolin
Regitin	2-(N-p-Tolyl-N-m-oxyphenyl- aminomethyl)-imidazolin-hydro- chlorid-bzw.-methansulfonat	Phentolamin
Serpasil	3.4.5-Trimethoxy-benzoesäure- ester des Methylreserpats	Reserpin
Trapanal	Äthyl-(methyl-butyl)-thio- barbitursäure als Natriumsalz	Thiopental

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1.) ABREU, B.E., ELLIOTT, H.W., SUTHERLAND, V.O., MARGOLIS, L. and SIMON, A.:
Effect of morphine sulfate on cerebral blood flow and metabolism in man.
Fed. Proc. 8: 270, 1949.
- 2.) ABREU, B.E., LIDDLE, G.W., BURKS, A.L., SIMON, A., SUTHERLAND, V. and GORDAN, G.S.:
Effects of amphetamine, dihydroergotamine, and methadon on human cerebral blood flow and oxygen uptake.
Fed. Proc. 7: 201, 1948.
- 3.) AIZAWA, T., TAZAKI, Y. and GOTOH, F.:
Cerebral circulation in cerebrovascular disease.
World Neurology 7: 635-648, 1961.
- 4.) ALMAN, R.W., BESSMAN, A.N., HAYES, G.J. and FARRARS, J.F.:
Influence of cerebrospinal fluid upon cerebral blood-flow determination.
J. Lab. clin. Med. 39: 752-756, 1952.
- 5.) BATSON, O.V.:
Anatomical problems concerned in the study of cerebral blood flow.
Fed. Proc. 3: 139-144, 1944.
- 6.) BENNET, S., BASSET, D.L. and BEECHER, H.K.:
Influence of anesthesia (ether, cyclopropane, sodium evipal) on the circulation under normal and shock conditions.
J. clin. Invest. 23: 181-208, 1944.
- 7.) BENNINGHOFF, A.:
Lehrbuch der Anatomie des Menschen.
Urban & Schwarzenberg, München und Berlin 1954.
- 8.) BENTINCK, R.C., GORDAN, G.S., ADAMS, J.E., ARNSTEIN, L.H. and LBAKE, T.B.:
Effects of desoxycorticosterone glucoside upon cerebral blood flow and metabolism of human subjects.
J. clin. Invest. 30: 200-205, 1951.
- 9.) BERGEN, J.R., HUNT, C. and HOAGLAND, H.:
Blood flow and oxygen consumption of brain in relation to adrenal cortical action.
Fed. Proc. 11: 12, 1952.

- 10.) BERNSTEIN, A.:
Die chemische Blockierung des adrenergischen Systems am Menschen.
Acta neuroveg. Suppl. V: 1-142, 1954.
- 11.) BEST, C.H. & TAYLOR, M.B.:
The Physiological Basis of Medical Practice.
Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1955.
- 12.) CHOLST, M.R., SCHILBACK, R.F., WANDERMAN, M.B. and LEVITT, L.M.:
The response of the retinal vessels to priscoline in various vascular conditions.
Amer. J. Ophthalm. 35: 191-195, 1952.
- 13.) CHOROBSKI, J. and PENFIELD, W.:
Cerebral vasodilator nerves and their pathway from the medulla oblongata.
Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 28: 1257-1289, 1932.
- 14.) JOBB, S. and FINESENGER, J.E.: Cerebral circulation XIX.
The vagal pathway of the vasodilator impulses.
Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 28: 1234-1256, 1932.
- 15.) COURTICE, F.C.:
The effect of oxygen lack on the cerebral circulation.
J. Physiol. 100: 198-211, 1941.
- 16.) DEWAR, H.A., OWEN, S.G. and JENKINS, A.R.:
Influence of tolazoline hydrochloride (priscoline) on cerebral blood flow in patients with mitral stenosis.
Lancet 1: 867-870, 1953.
- 17.) DUMKE, P.R. and SCHMIDT, C.F.:
Quantitative measurements of cerebral blood flow in the macaque monkey.
Amer. J. Physiol. 138: 421-431, 1943.
- 18.) ELLIOT, K.A.C., PAGE, I.H., QUASTEL, J.H.:
Neurochemistry. (Blood flow and metabolism of human brain in health and disease. KETY, S.S. pp. 294-308).
Charles C. Thomas, Springfield Ill. 1955.
- 19.) FAZEKAS, J.F., ALBERT, S.N. and ALMAN, R.W.:
Influence of chlorpromazine and alcohol on cerebral hemodynamics and metabolism.
Amer. J. med. Sci. 230: 128-132, 1955.
- 20.) FAZEKAS, J.F., KLEH, J. and PARRISH, A.E.:
The influence of shock on cerebral hemodynamics and metabolism.
Amer. J. med. Sci. 229: 41-45, 1955.

- 21.) FERRIS, E.B., Jr.:
Objective measurement of relative intracranial blood flow in man with observations concerning the hemodynamics of the craniovertebral system.
Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 46: 377-401, 1941.
- 22.) FINESINGER, J.E. and COBB, S.:
The cerebral circulation. XXIV. The action of narcotic drugs on the pial vessels.
J. Pharmacol. 53: 1-33, 1935.
- 23.) FINNERTY, F.A., Jr., WITKIN, L. and FAZEKAS, J.F.:
Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension.
J. clin. Invest. 33: 1227-1232, 1954.
- 24.) FOG, M.:
The relationship between the blood pressure and the tonic regulation of the pial arteries.
J. Neurol. Psychiat., Chicago 1: 187-197, 1938.
- 25.) FORBES, H.S. and COBB, S.:
Vasomotor control of cerebral vessels.
Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. 18: 201-217, 1938.
- 26.) GIBBS, F.A., MAXWELL, H. and GIBBS, E.L.:
Volume flow of blood through human brain.
Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 57: 137-144, 1947.
- 27.) GORDAN, G.S.:
Hormones and metabolism. Influence of steroids on cerebral metabolism in man. In: Recent Progress in Hormone Research, Vol. 12, pp. 153-174. Academic Press, New York 1956.
- 28.) GORDAN, G.S. and ADAMS, J.F.:
Cerebral metabolism in the aging process: the steroid factor. In: Hormones and the Aging Process, pp. 299-309. Academic Press, New York 1956.
- 29.) GREGG, D.E. and SHIPLEY, R.E.:
Experimental approaches to the study of the cerebral circulation.
Fed. Proc. 3: 144-151, 1944.
- 30.) HAFKENSCHIEL, J.H., CRUMPTON, C.W. and MOYER, J.H.:
The effect of intramuscular dihydroergocornine on the cerebral circulation in normotensive patients.
J. Pharmacol. 98: 144-146, 1950.

- 31.) HAFKENSCHIEL, J.H., FRIEDLAND, C.K. and ZINTBL, H.A.:
The blood flow and oxygen consumption of the brain in patients with essential hypertension before and after adrenalectomy.
J. clin. Invest. 33: 57-62, 1954.
- 32.) HANSEN, D.B., SULTZER, M.R., FREYGANG, W.H. and SOKOLOFF, L.:
Effects of low O₂ and high CO₂ concentrations in inspired air on local cerebral circulation.
Fed. Proc. 16: 54, 1957.
- 33.) HEYCK, H.:
Der Einfluß gefäßaktiver sympathicolytischer Medikamente auf die Hämodynamik und den Sauerstoffverbrauch des Gehirns bei cerebrovasculären Erkrankungen. Messungen mit der Stickoxydulmethode im akuten und chronischen Versuch.
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 179(4) 58-74, 1959.
- 34.) HICKAM, J.B., SCHIEVE, J.F. and WILSON, W.P.:
The relations between retinal and cerebral vascular reactivity in normal and arteriosclerotic subjects.
Circulation 7: 84-87, 1953.
- 35.) KETY, S.S.:
Circulation and metabolism of the human brain in health and disease.
Amer. J. Med. 8: 205-217, 1950.
- 36.) KETY, S.S., HARMEL, M.H., BROOMEL, H.T. and RHODE, C.B.:
The solubility of nitrous oxide in blood and brain.
J. biol. Chem. 173: 487-496, 1948.
- 37.) KETY, S.S., LANDAU, W.M., FREYGANG, W.H., ROWLAND, L.P. and SOKOLOFF, L.:
Estimation of regional circulation in the brain by the uptake of an inert gas.
Fed. Proc. 14: 85, 1955.
- 38.) KETY, S.S., POLIS, B.D., NADLER, C.S. and SCHMIDT, C.F.:
The blood flow and oxygen consumption of the human brain in diabetic acidosis and coma.
J. clin. Invest. 27: 500-510, 1948.
- 39.) KETY, S.S., SHENKIN, H.A. and SCHMIDT, C.F.:
The effects of increased intracranial pressure on cerebral circulatory functions in man.
J. clin. Invest. 27: 493-499, 1948.
- 40.) KETY, S.S., WOODFORD, R.B., HARMEL, M.H., FREYHAN, F.A., APPEL, K.E. and SCHMIDT, C.F.:
Cerebral blood flow and metabolism in schizophrenia. The effects of barbiturate semi-narcosis, insulin coma and electroshock.
Amer. J. Psychiat. 104: 765-770, 1948.

- 41.) KIEH, J. and FAZEKAS, J.F.:
Effects of hypotensive agents on subjects with cerebral vascular insufficiency.
J. Amer. Geriat. Soc. 4: 18-23, 1956.
- 42.) LASZLO, J.D.:
Über die Beeinflussung des Hirnkreislaufs durch Pharmaka.
Inaugural-Dissertation, Mainz, 1962.
- 43.) LENNOX, W.G., GIBBS, E.L. and GIBBS, F.A.:
Effect of ergotamine tartrate on the cerebral circulation of man.
J. Pharmacol. 53: 113-119, 1935.
- 44.) LUBIN, A.J. and PRICE, J.C.:
Effects of alkalosis and acidosis on cortical electrical activity and blood flow.
J. Neurophysiol. 5: 261-268, 1943.
- 45.) MOYER, J.H., MORRIS, G. and SNYDER, H.:
A comparison of the cerebral hemodynamic responses to amine and norepinephrine in the normotensive and hypotensive subject.
Circulation 10: 265-270, 1954.
- 46.) MUNCK, O. and LASSEN, N.A.:
Bilateral cerebral blood flow and oxygen consumption in man by use of Krypton 85.
Circulation Res. 5: 163-168, 1957.
- 47.) NYLIN, G. and BLÖMER, H.:
Studies on distribution of cerebral blood flow with thorium B-labeled erythrocytes.
Circulation Res. 3: 79-85, 1955.
- 48.) PATTERSON, J.L., Jr.:
Circulation through the brain. In: Medical Physiology and Biophysics, Rich & Fulton, 18th. Ed.. W.B. Saunders Co., Philadelphia and London 1960.
- 49.) SCHEINBERG, P.:
The effect of nicotinic acid on the cerebral circulation with observations on extracerebral contamination of cerebral venous blood in the nitrous oxide procedure for cerebral blood flow.
Circulation 1: 1148-1154, 1950.
- 50.) SCHEINBERG, P., BLACKBURN, I. and RICH, M.:
The effects of intravenous priscoline on cerebral circulation and metabolism.
J. clin. Invest. 32: 125-129, 1953.

- 51.) SCHEINBERG, P., BLACKBURN, I., RICH, M. and SASLAW, M.:
Effects of aging on cerebral circulation and metabolism.
Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 70: 77-85, 1953.
- 52.) SCHEINBERG, P., JAYNE, H.W., BLACKBURN, I. and RICH, M.:
Studies of cerebral circulatory functions following intra-
venous administration of procaine hydrochloride.
Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 68: 815-818, 1952.
- 53.) SCHEINBERG, P. and STEAD, E.A., Jr.:
The cerebral blood flow in male subjects as measured by the
nitrous oxide technique. Normal values for blood flow,
oxygen utilization and peripheral resistance, with obser-
vations on the effect of tilting and anxiety.
J. clin. Invest. 28: 1163-1171, 1949.
- 54.) SCHIEVE, J.F. and WILSON, W.P.:
The changes in cerebral vascular resistance of man in
experimental alkalosis and acidosis.
J. clin. Invest. 32: 33-38, 1953.
- 55.) SCHMIDT, C.F.:
The cerebral Circulation in Health and Disease.
Charles C. Thomas, Springfield 1950.
- 56.) SENSENBACH, W., MADISON, L., EISENBERG, S. and OCHS, L.:
The cerebral circulation and metabolism in hyperthyroidism
and myxedema.
J. clin. Invest. 32: 372-380, 1953.
- 57.) SENSENBACH, W., MADISON, L. and OCHS, L.:
The effects of ACTH and cortisone on cerebral blood flow
and metabolism.
J. clin. Invest. 32: 372-380, 1953.
- 58.) SHENKIN, H.A., HARMEL, M.H. and KETY, S.S.:
Dynamic anatomy of the cerebral circulation.
Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 60: 240-252, 1948.
- 59.) SHENKIN, H.A., SPITZ, E.B., GRANT, F.C. and KETY, S.S.:
The acute effects on the cerebral circulation of the reduction
of increased intracranial pressure by means of intravenous
glucose or ventricular drainage.
J. Neurosurg. 5: 466-470, 1948.
- 60.) SOHLER, T.P., LOTHROP, G.N. and FORBES, H.S.:
The pial circulation of normal, non-anesthetized animals.
II. The effects of drugs, alcohol, and CO₂.
J. Pharmacol. 71: 331-335, 1941.

- 61.) SOHLER, T.P., LOTHROP, G.N. and WILKINSON, J.:
The effects of sedative drugs on the pial vessels.
J. Pharmacol. 72: 409-416, 1941.
- 62.) SOKOLOFF, L.:
Local blood flow in neural tissue.
In: New Research Techniques of Neuroanatomy,
pp. 51-61. Charles C. Thomas, Springfield 1957.
- 63.) SOKOLOFF, L.:
The action of drugs on the cerebral circulation.
Pharmacol. Reviews 11: 1-85, 1959.
- 64.) WOLFF, H.G.:
The cerebral circulation.
Physiol. Rev. 16: 545-596, 1936.
- 65.) WOLFF, H.G. and LENNOX, W.G.:
Cerebral Circulation. XII. The effect on pial vessels of
variations in the O_2 and CO_2 content of the blood.
Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 23: 1097-1120, 1930.

LEBENS LAUF

Ich, der Unterzeichnete, Spero V o z e o l a s, bin geboren am 3. März 1933 in Newark, New Jersey, U.S.A.

Im Alter von 5 Jahren kam ich in die Volksschule und beendete die Grundschulausbildung im Alter von 13 Jahren mit dem "Public School Diploma".

Anschließend besuchte ich die Oberschule bis zur Erlangung des "Academic Diploma" im Februar 1951.

Darauf kam ich ins College und erhielt nach 4 Jahren mein Diplom als "Bachelor of Science" von dem Wagner College in New York. Dort blieb ich ein weiteres Jahr und arbeitete dann 2 Jahre in New York.

Ich entschloß mich, Medizin zu studieren und begann 1957 mein Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Nach 4 Semestern bestand ich das Physikum und setzte mein Studium, ebenfalls an der Mainzer Universität, fort bis zum medizinischen Staatsexamen 1962.

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen,
Herrn Privatdozent Dr. E.F. G e r s m e y e r
für die Anregung zu dieser Arbeit, sein stetes
Interesse und seine freundliche Förderung
bestens zu danken.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Professor
Dr. R. D u e s b e r g für sein Correferat.

Xerografie-Druck:
Chemoprint OHG.
Gießen